



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERTIROIDISMO FELINO  
ESTUDO RETROSPETIVO DE 62 CASOS NA REGIÃO DE LISBOA

ANA RITA OLIVEIRA VILELA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes  
Vítor Villa de Brito

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier  
Félix Lourenço

Dra. Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADORA

Dra. Maria João Dinis da Fonseca

COORDINADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

2019  
LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERTIROIDISMO FELINO  
ESTUDO RETROSPETIVO DE 62 CASOS NA REGIÃO DE LISBOA

ANA RITA OLIVEIRA VILELA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes  
Vítor Villa de Brito

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier  
Félix Lourenço

Dra. Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADORA

Dra. Maria João Dinis da Fonseca

COORDINADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

2019

LISBOA

---

## **Agradecimentos**

À Dra. Maria João Fonseca, orientadora de estágio e desta dissertação, por me ter aceite no estágio curricular, por todas as oportunidades que me proporcionou ao longo do estágio, por todo o conhecimento que me transmitiu e por ter contribuído para o meu crescimento, tanto a nível profissional, como pessoal. Um grande obrigada!

Ao Prof. Doutor José Henrique, coorientador desta dissertação, por toda a ajuda prestada, disponibilidade e carinho. Muito obrigada!

Ao Prof. Telmo Nunes, por toda a disponibilidade, paciência e palavras de incentivo na reta final.

Aos meus pais, Francisco e Vanda, por me terem proporcionado uma educação de excelência ao longo de todos estes anos e por terem permitido que este sonho se tornasse realidade. Por todo o apoio e amor incondicionais.

A toda a equipa do Hospital do Gato, por me terem recebido de braços abertos, pela disponibilidade para me ensinar e por fazerem com que fosse cada dia mais e melhor. Um obrigada especial à Dra. Inês Guerra, à Dra. Joana Bacelar e à Auxiliar Tatiana Fona.

Ao Francisco, por fazer parte da minha vida e por ter acompanhado toda esta jornada. Pelo seu espírito crítico, por ser o melhor companheiro de todas as horas e o mestre de fazer rir, mesmo nos momentos mais cinzentos.

À Milu, a segunda mãe.

À Lola, ao Zazu e à Luna, por mesmo nos momentos de desânimo nunca me fazerem esquecer o motivo pelo qual comecei.

À Patrícia, por ser a verdadeira definição de amiga, pelas memórias destes 6 anos e pelos próximos que estarão para vir.

À Carol, à Cláudia, ao Vasco, ao Pedro e ao Bruno, pelas pessoas excecionais que são. E a todos os amigos que não menciono e que me acompanharam até aqui.

## **Resumo**

### **Hipertiroidismo Felino Estudo retrospectivo de 62 casos na Região de Lisboa**

O hipertiroidismo felino é uma doença endócrina que afeta maioritariamente gatos idosos, tendo repercussões ao nível de diversos órgãos e sistemas e que apresenta sinais clínicos não patognomónicos da doença.

Com este estudo, de cariz retrospectivo, pretendeu-se fazer uma descrição de uma amostra de felinos domésticos hipertiroides, tendo sido admitidos 62 gatos com diagnóstico positivo para a doença, no período compreendido entre setembro de 2014 e dezembro de 2018. Foram incluídos 27 machos e 35 fêmeas, na grande maioria esterilizados e com uma média de idades de 14 anos. A maioria dos gatos da amostra eram domésticos de pelo curto, com um estilo de vida maioritariamente interior, uma dieta mista à base de ração seca e alimento húmido, vacinados e desparasitados. No momento do diagnóstico de hipertiroidismo, os sinais clínicos mais evidentes foram vômito e perda de peso, aumento do hematócrito e eritrocitose, diminuição do volume corpuscular médio e aumento da alanina aminotransferase e fosfatase alcalina. Em termos renais, a ureia e creatinina apresentaram-se elevadas. Após instituição de terapêutica com metimazol para controlo da doença, a maioria dos gatos atingiu o estado eutiroides com estabilização dos valores de T4 total ao fim de 10 semanas. O tratamento cirúrgico por tireoidectomia não foi uma opção em nenhum dos casos, apenas um gato foi sujeito a tratamento com iodo radioativo e a terapêutica com alimento restrito em iodo foi implementada em apenas um gato. O aumento de peso após início de tratamento mostrou-se significativo.

A doença renal crónica, a hipertensão e as neoplasias foram as doenças concomitantes mais frequentemente encontradas nesta amostra. Gatos com doenças concomitantes revelaram ter uma sobrevida menor comparativamente a gatos diagnosticados apenas com hipertiroidismo.

**Palavras chave:** Hipertiroidismo felino

## **Abstract**

### **Feline Hyperthyroidism Retrospective study of 62 cases in Lisbon**

Feline hyperthyroidism is an endocrine disease of senior and geriatric cats which affects various body organs and systems with a diversity of clinical signs considered non-pathognomic.

This retrospective study aimed to describe a population of 62 cats with positive diagnosis for the disease during the period from september 2014 to december 2018. 27 males and 35 females were admitted to the study, the large majority were neutered, with a mean age of 14 years. Most of the cats were domestic shorthairs breed, had an indoor lifestyle, a mix diet of dry and wet food, with up to date vaccination and deworming plans. At diagnosis, the most evident clinical signs were vomit and weight loss, increased hematocrit, eritrocitosis, decreased mean corpuscular volume and increased ALT and ALP. Blood urea nitrogen and creatinine were the renal parameters with increased values. After initiating medical therapy with methimazole, most of the cats reached euthyroid state with normalized T4 values within 10 weeks. Cirurgical treatment using thyroidectomy was not an option for any case, radioactive iodine therapy was used only in one cat and iodine free diet management was prescribed in one case. Most of the cats increased significantly in weight until the end of the study.

Chronic kidney disease, systemic hypertension and neoplasia were the most found concomitant diseases. Cats with non-thyroid diseases plus hyperthyroidism had a decreased life expectancy comparing to those who had only hyperthyroidism.

**Key words:** Feline hyperthyroidism

## Índice geral

Índice de tabelas.....	vii
Índice de figuras.....	ix
Índice de gráficos.....	x
Lista de símbolos e abreviaturas.....	xi
Estágio Curricular .....	1
Grupo Hospital do Gato .....	1
Atividades desenvolvidas no decorrer do estágio curricular .....	2
Introdução.....	3
I. Revisão bibliográfica: Hipertireoidismo Felino .....	4
1. Fisiologia da glândula tireóide .....	4
2. Hipertireoidismo Felino.....	5
2.1 Etiopatogenia .....	6
2.1.1 Fatores de risco epidemiológicos .....	6
2.1.1.1 Idade .....	6
2.1.1.2 Raça.....	7
2.1.1.3 Género .....	7
2.1.2 Fatores de risco nutricionais.....	8
2.1.2.1 Concentração de iodo.....	8
2.1.2.2 Concentração de selénio .....	9
2.1.2.3 Presença de isoflavonas de soja .....	9
2.1.3 Fatores de risco ambientais .....	9
2.1.3.1 Éteres difenólicos polibromados (PBDE) e os bifenilos policlorados (PCB) ..	9
2.1.3.2 Bisfenol A (BPA).....	10
2.2 Apresentação clínica .....	10
2.2.1 Impressão geral .....	12
2.2.2 Perda de peso e polifagia.....	12
2.2.3 Poliúria e polidipsia .....	13
2.2.4 Alterações neurológicas, hiperatividade, intolerância ao stress e ao calor ..	13
2.2.5 Sinais digestivos .....	13
2.2.6 Sinais dermatológicos .....	14
2.2.7 Sinais cardiovasculares.....	14
2.2.8 Sinais respiratórios.....	15
2.2.9 Hipertireoidismo apático.....	15
2.2.10 Crise tireotóxica .....	15
2.2.11 Palpação cervical .....	16
2.3 Diagnóstico .....	17

2.3.1	Alterações hematológicas .....	17
2.3.2	Alterações bioquímicas .....	18
2.3.2.1	Enzimologia hepática .....	18
2.3.2.2	Azotémia .....	18
2.3.2.3	Hipocalcémia, hiperfosfatémia e aumento da paratormona .....	19
2.3.2.4	Glucose e frutossamina.....	19
2.3.3	Concentrações séricas das hormonas da tiróide .....	20
2.3.3.1	Concentração da Tiroxina (T4 total) e Triiodotironina (T3).....	20
2.3.3.2	Concentração de T4 livre (FT4) .....	21
2.3.3.3	Medição da concentração da TSH.....	21
2.3.4	Testes de função da tiróide .....	22
2.3.5	Ecografia da tiróide .....	22
2.3.6	Cintigrafia da tiróide .....	22
2.3.7	Ecocardiografia e eletrocardiografia .....	23
2.3.8	Radiografia torácica .....	24
2.3.9	Análise de urina tipo II.....	24
2.4	Hipertiroidismo e doenças não tiroideias concomitantes .....	24
2.4.1	Doença Renal Crónica .....	25
2.4.2	Hipertensão arterial sistémica .....	26
2.5	Tratamento.....	27
2.5.1	Tratamento farmacológico.....	28
2.5.1.1	Metimazol.....	28
2.5.1.2	Carbimazol .....	29
2.5.2	Iodo radioativo ( <sup>131</sup> I) .....	29
2.5.3	Tiroidectomia .....	30
2.5.4	Dieta restrita em iodo .....	32
2.5.5	Tratamento antitiroideu e hipotiroidismo.....	33
2.6	Prognóstico .....	33
II.	Estudo retrospectivo descritivo de uma amostra de 62 gatos hipertiroideus na Região de Lisboa.....	35
1.	Materiais e Métodos.....	35
1.1	Objetivos .....	35
1.2	Seleção da amostra .....	36
1.3	Procedimentos .....	36
1.4	Recolha de dados e análise estatística .....	37
2.	Resultados .....	38
2.1	Análise dos fatores intrínsecos: género, idade, raça e estado reprodutivo .....	38
2.2	Análise dos fatores extrínsecos: estilo de vida, hábitos alimentares, vacinação e desparasitação .....	39



2.3	Análise dos estímulos iatrotópicos e alterações ao exame físico compatíveis com hipertiroidismo .....	40
2.4	Sinais laboratoriais .....	42
2.4.1	Valores de T4 sérica no momento do diagnóstico de hipertiroidismo e aquando do estabelecimento do estado eutiroides. Tempo decorrido até ao estabelecimento do estado eutiroides .....	42
2.4.2	Alterações hematológicas .....	43
2.4.3	Alterações bioquímicas .....	44
2.4.4	Medições de pressão arterial e tratamento instituído.....	45
2.5	Terapêutica instituída .....	46
2.6	Ganho de peso após instituição do tratamento.....	47
2.7	Presença de doenças concomitantes antes, no momento e depois do diagnóstico de hipertiroidismo .....	47
2.8	Análise de sobrevivência.....	49
3.	Discussão.....	51
4.	Conclusão .....	61
5.	Limitações ao estudo .....	62
III.	Bibliografia .....	63
IV.	Anexos.....	74
	Anexo 1 – Diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo felino.....	74
	Anexo 2 – Risco de lesão em órgãos alvo secundária ao aumento da pressão arterial sistólica em cães e gatos .....	75
	Anexo 3 – Estadiamento da doença renal crónica segundo a IRIS (International Renal Interest Society) .....	75
	Anexo 4 – Faixas etárias dos felinos segundo a AAFP-AAHA – Feline Life Stage Guidelines .....	76
	Anexo 5 – Intervalos de valores de Pressão Arterial Sistólica .....	76
	Anexo 6 – Doses de fármacos antitiroideus instituídas e respetivas frequências de administração para controlo da doença .....	77
	Anexo 7 – Análise de Sobrevivência de Kaplan Meier.....	78

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Comparação dos sinais clínicos apresentados pelos animais e alterações ao exame físico de gatos com hipertireoidismo em 1995, 2000 e 2004 (segundo Broussard <i>et al.</i> , 1995; Feldman & Nelson, 2000; Mooney & Peterson, 2004).....	11
<b>Tabela 2:</b> Diagnósticos diferenciais de hipertireoidismo e respectivos sinais clínicos (segundo Scott-Moncrieff, 2015a).....	74
<b>Tabela 3:</b> Classificação da pressão arterial (em mmHg) em cães e gatos, baseada no risco futuro de lesão em órgãos alvo (TOD*) (segundo Brown <i>et al.</i> , 2007; Brown, 2016).....	75
<b>Tabela 4:</b> Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de tratamento para o hipertireoidismo (segundo Trepanier, 2006; Carney <i>et al.</i> , 2016).....	27
<b>Tabela 5:</b> Idades (em anos) mínima, máxima e média dos gatos ao diagnóstico, para ambos os gêneros separadamente, e resultado do teste-T para comparação da média das idades com que machos e fêmeas foram diagnosticados com a doença. ....	38
<b>Tabela 6:</b> Número de gatos e respectivas percentagens relativamente ao estilo de vida, hábitos alimentares, vacinação e desparasitação .....	40
<b>Tabela 7:</b> Frequência dos estímulos iatrogênicos e alterações ao exame físico dos gatos e respectivas percentagens.....	41
<b>Tabela 8:</b> Número de gatos e respectivas percentagens relativamente aos resultados da palpação da tireóide.....	42
<b>Tabela 9:</b> Resultado dos valores de T4 total sérica (µg/dL) no momento do diagnóstico de hipertireoidismo e no momento do estabelecimento do estado eutireóideu. ....	43
<b>Tabela 10:</b> Resultados da análise hematológica relativamente aos parâmetros: hematócrito, eritrócitos circulantes, volume corpuscular médio, células da linha branca, linfócitos, monócitos, neutrófilos e eosinófilos. ....	44
<b>Tabela 11:</b> Resultado das análises bioquímicas relativamente aos parâmetros: ALT, FAS, potássio, fósforo, ureia e creatinina. ....	45
<b>Tabela 12:</b> Resultado da medição da pressão arterial sistólica (em mmHg).....	46
<b>Tabela 13:</b> Intervalo de valores de PAS e respetivo número de gatos para cada intervalo.....	76
<b>Tabela 14:</b> Doses iniciais de metimazol e respectivas frequências de administração .....	77
<b>Tabela 15:</b> Doses iniciais de metimazol em suspensão oral implementadas para tratamento de hipertireoidismo como primeira escolha, doses de metimazol em suspensão oral implementadas após início de tratamento com metimazol em comprimidos e respectivas frequências de administração. ....	77
<b>Tabela 16:</b> Registo do peso dos gatos (em quilogramas) no momento do diagnóstico de hipertireoidismo e no momento de conclusão do estudo.....	47
<b>Tabela 17:</b> Presença de doenças concomitantes relativamente ao momento do diagnóstico de hipertireoidismo .....	48

<b>Tabela 18:</b> Descrição das doenças concomitantes mais frequentes diagnosticadas antes, no momento e depois do diagnóstico de hipertireoidismo .....	49
<b>Tabela 19:</b> Resultado do teste Log Rank.....	78

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Regulação da produção de hormonas da tiróide pelo eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (esquema original).....	5
<b>Figura 2:</b> Gato hipertiroideu em consulta (fotografia original) .....	12
<b>Figura 3:</b> Palpação da tiróide: técnica clássica (adaptado de Baral & Peterson, 2012) .....	17
<b>Figura 4:</b> Palpação da tiróide: técnica de Norsworthy (adaptado de Baral & Peterson, 2012) .....	17
<b>Figura 5:</b> Estadiamento da doença renal crónica (retirado de Robertson, 2017) .....	75
<b>Figura 6:</b> Faixa etária dos felinos segundo a AAFP-AAHA – Feline Life Stage Guidelines (retirado de Vogt <i>et al.</i> , 2010) .....	76

## Índice de gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Curva de sobrevivência de Kaplan Meier para gatos hipertiroídeos com e sem doenças concomitantes tendo em conta o tempo de seguimento (meses).....	50
--	----

## Lista de símbolos e abreviaturas

↑ - Aumento

↓ - Diminuição

$^{99m}\text{TcO}_4$  - Tecnécio-99m Pertecnetato

$^{131}\text{I}$  – Iodo radioativo

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

BID – *Bis in die* (duas vezes por dia)

BPA – Bisfenol A

bpm – batimentos por minuto

$\text{Ca}^{2+}$  - Ião cálcio

CMH – Cardiomiopatia hipertrófica

CTZ – *Chemoreceptor trigger zone* (zona de gatilho de quimiorreceptores)

DM – Diabetes *mellitus*

DPC – Doméstico de pelo curto

DRC – Doença renal crónica

FAS – Fosfatase alcalina sérica

FIV – *Feline Immunodeficiency Virus*

FT4 – *Free T4* (T4 livre)

HT – Hipertiroidismo

HTF – Hipertiroidismo felino

I - Iodo

IBD – *Inflammatory Bowel Disease* (Doença inflamatória intestinal)

IPE – Insuficiência pancreática exócrina

ITU – Infecção do trato urinário

IV – Intravenoso

mCi – MiliCurie

NT-ProBNP - Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PBDE - *Polybrominated diphenyl ethers* (Éteres difenílicos polibromados)

PCB - *Polychlorinated biphenyl* (Bifenilos Policlorados)

PD – Polidipsia

PLO - Pluronic lecithin organogel (Organogel de lecitina)

PO – Por via oral

PTH – Paratormona

PU – Poliúria

SC – Por via subcutânea

SDMA – *Symmetric dimethylarginine* (Dimetilarginina simétrica)

SID – *Semel in die* (uma vez por dia)

SPSS - *Statitics Package for Social Sciences*

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

TFG – Taxa de filtração glomerular

TID – *Ter in die* (três vezes por dia)

TOD – *Target organ damage* (Lesão em órgãos alvo)

TRH - *Thyrotropin-releasing hormone* (Hormona de liberação de tirotropina)

TSH – *Thyroid-stimulating hormone* (Tirotropina hipofisária)

TT4 – *Total T4* (T4 total)

## Estágio Curricular

### Grupo Hospital do Gato

Do Grupo Hospital do Gato fazem parte o Hospital do Gato, localizado no Restelo, e o Consultório do Gato, em Moscavide, ambos no conselho de Lisboa.

O Hospital do Gato proporciona um ambiente calmo, isento de ruídos e cheiros associados à presença de outras espécies animais. É neste ambiente meticulosamente pensado que os gatos são assistidos por uma equipa médica e de enfermagem dedicada exclusivamente à medicina felina. Sendo a redução do stress um fator decisivo na recuperação dos animais, nas instalações do hospital tudo é pensado ao pormenor, desde o tamanho dos equipamentos ao conforto do internamento.

O Hospital do Gato oferece serviços 24 horas por dia, desde consultas, internamento, serviços de imagiologia (radiografia e ecografia), cirurgia ortopédica e de tecidos moles, análises clínicas, consultas de comportamento felino, sessões de laser, dentisteria, banhos e tosquiagens.

Em termos de salas e equipamentos o hospital dispõe de:

- Uma área de atendimento ao público totalmente *cat friendly*, com locais apropriados para a colocação das transportadoras em planos elevados para maior conforto dos felinos
- Três consultórios
- Uma sala de imagiologia com equipamento de radiografia e ecografia
- Uma sala de internamento com capacidade para 14 gatos
- Duas boxes na unidade de cuidados intensivos
- Seis boxes para regime de hotel e duas boxes solidárias para acolher animais para adoção
- Uma sala de doenças infetocontagiosas
- Uma cozinha para preparação de alimentação para os animais
- Um laboratório para realização de análises *in-house*: hemograma e bioquímicas, citologias, doseamento de T4 e análises urinárias
- Uma sala de pré-cirurgia para preparação dos animais
- Um bloco operatório devidamente equipado
- Uma zona privada para uso exclusivo dos funcionários

A equipa do Hospital do Gato é constituída por um corpo clínico do qual fazem parte 12 médicos, a equipa de enfermagem constituída por 5 enfermeiras, 3 auxiliares de veterinária e uma gestora de clientes.

O Hospital do Gato faz parte das Cat Friendly Clinics (clínicas *cat friendly*) acreditada pela International Society of Feline Medicine (ISFM). É o único Hospital em Portugal exclusivo para gatos e está acreditado desde a sua abertura, em 2012.



## Atividades desenvolvidas no decorrer do estágio curricular

O estágio curricular decorreu entre setembro de 2018 e março de 2019, no Hospital do Gato. No decorrer do estágio tive a oportunidade de realizar diversas atividades:

Em regime de internamento, monitorizei os gatos internados, preparei e administrei medicação endovenosa, subcutânea, oral e tópica, colhi sangue para análises laboratoriais, realizei venopunção para colocação de cateteres e testes oculares (fluoresceína).

Na área de medicina interna assisti e participei em consultas de vacinação e outras, nas quais fiz anamnese e exame físico. Participei na realização e interpretação de exames complementares como análises hematológicas e bioquímicas, citologias, urianálises, análises fecais, radiologias e ecografias abdominais e ecocardiografias e participei ativamente na discussão de possíveis diagnósticos diferenciais. Participei ainda em consultas de urgência, nomeadamente quedas e intoxicações por fármacos.

Na cirurgia, participei como ajudante de cirurgião e anestesista em cirurgias de tecidos moles e ortopédicas, laparotomias exploratórias, cirurgias de dentisteria e colocação de sondas esofágicas. Acompanhei os animais no período pré e pós-operatório e nas consultas de aconselhamento pós-cirúrgico e preparei as altas clínicas dos animais.

Tive ainda a oportunidade de acompanhar médicas veterinárias em consultas ao domicílio e participei em diversas ações de formação organizadas pelo Grupo Hospital do Gato, nomeadamente congressos, *workshops* e cursos de formação contínua.

A medicina felina tornou-se, desde cedo, a minha área de especial interesse no decorrer do mestrado. Deste modo, elegi o Hospital do Gato como local de estágio curricular por ser o único hospital exclusivo para gatos em Portugal e por todas as características que fazem deste um hospital acreditado pela ISFM como uma *Gold Cat Friendly Clinic* desde a sua abertura, em 2012.

A escolha do tema para a dissertação baseou-se no facto do hipertiroidismo ser uma doença com elevada prevalência em felinos domésticos e por ainda não ter sido realizado, até à data, um estudo de caracterização de uma amostra de felinos com esta endocrinopatia neste hospital. Levei em consideração ainda o facto dos resultados e conclusões do estudo poderem vir a ajudar a melhorar a abordagem clínica no que diz respeito ao diagnóstico e terapêutica desta doença no futuro. Este estudo é o de maiores dimensões realizado em Portugal relativamente a este tema, pois não é do meu conhecimento a existência de outro estudo com um número tão elevado de casos realizado até à data.

## Introdução

O hipertireoidismo felino é uma doença multissistêmica que resulta da excessiva produção das hormonas tiroxina e triiodotironina pela tiróide (Gunn-Moore, 2005; Nelson, 2013; Olczak *et al.*, 2005). É uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos e umas das doenças mais prevalentes em clínica de animais de companhia em diversos países (Mooney & Peterson, 2012; O'Neill, Church, McGreevy, Thomson & Brodbelt, 2014). Desde 1979, data em que o hipertireoidismo foi descrito pela primeira vez (Peterson, Johnson & Andrews, 1979), a prevalência da doença aumentou de modo constante, mas dramático (Peterson, 2012).

Gatos com idades compreendidas entre os 10 e os 21 anos podem apresentar a doença, sendo os geriátricos os mais afetados (Bree, Gallagher, Shiel & Mooney, 2018; Milner, Channell, Levy & Schaer, 2006). Ainda não foi possível identificar um fator de risco dominante, mas pensa-se que fatores imunológicos, infecciosos, nutricionais, ambientais e genéticos concorram para o desenvolvimento da doença (Bree *et al.*, 2018; McLean, Lobetti & Schoeman, 2014; Peterson, 2012).

O controlo do hipertireoidismo pode ser feito com recurso a tratamento farmacológico, através do maneio alimentar, cirurgicamente com recurso a tireoidectomia ou através do uso de iodo radioativo (Gunn-Moore, 2005; Higgs, Murray & Hibbert, 2014).

Esta dissertação encontra-se dividida em duas partes. A primeira parte diz respeito à revisão bibliográfica, onde é feito o enquadramento teórico sobre o hipertireoidismo felino. Na segunda parte é apresentado o estudo retrospectivo da amostra estudada no decorrer do estágio curricular, que visa a caracterização da amostra, as metodologias de recolha e tratamento dos dados recolhidos, os resultados decorrentes do estudo e a sua discussão, bem como, tabelas e gráficos que suportam e clarificam esses mesmos resultados. Paralelamente, é feito um cruzamento da informação obtida resultante deste estudo e aquela decorrente de estudos anteriores sobre o mesmo tema. Para terminar, é apresentada uma discussão e conclusão que engloba os resultados mais pertinentes deste estudo, assim como as suas limitações. Seguidamente, apresentam-se as referências bibliográficas e os anexos.

## I. Revisão bibliográfica: Hipertiroidismo Felino

### 1. Fisiologia da glândula tiróide

A tiróide é a glândula mais importante para a regulação metabólica do organismo, sendo a única glândula endócrina que acumula o seu produto de excreção em grande quantidade no interior dos folículos, o que permite que os mamíferos permaneçam longos períodos de tempo em privação de iodo sem que a produção de hormonas tiroideias seja afetada de imediato (Greco & Stabenfeldt, 2012).

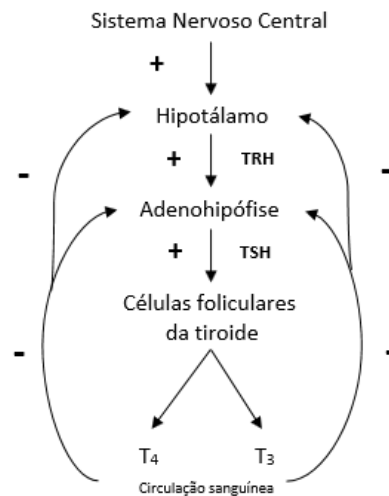
É composta por dois lobos pequenos e alongados, localizados caudalmente à laringe e de cada lado da traqueia, ligados entre si por uma porção de tecido chamado istmo, e revestidos externamente por uma cápsula de tecido conjuntivo onde se encontram as paratiróides (Greco & Stabenfeldt, 2012; Junqueira & Carneiro, 2017; Volckaert, Vandermeulen, Daminet, Sauders & Peremans, 2016). Em animais saudáveis a tiróide não é palpável (Scott-Moncrieff, 2015b). O tecido tiroideu é composto por células foliculares organizadas de modo circular, formando os folículos tiroideus. No lúmen de cada folículo encontra-se o produto de excreção da tiróide, o colóide, uma substância constituída principalmente por uma glicoproteína de alto peso molecular, a tiroglobulina, a qual contém as hormonas da tiróide, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) (Junqueira & Carneiro, 2017).

As células parafoliculares, ou células C, encontram-se externamente aos folículos e têm como principal função a síntese e excreção da calcitonina, cuja função principal é inibir a reabsorção óssea e diminuir os níveis de cálcio no plasma (Greco & Stabenfeldt, 2012; Junqueira & Carneiro, 2017; Scott-Moncrieff, 2015b).

Visto que a maior parte das hormonas tiroideias ocorre ligada a proteínas, apenas uma pequena porção (~1% T4 e T3) se encontra disponível na sua forma livre para interagir nos recetores dos tecidos alvo (Greco & Stabenfeldt, 2012; Scott-Moncrieff, 2015b). A T4 é a hormona mais abundante, constituindo cerca de 90% do total de hormonas circulantes. No entanto, a T3 entra nas células mais rapidamente, apresenta um início de ação mais curto e é cerca de 3 a 5 vezes mais potente que a anterior (Junqueira & Carneiro, 2017; Scott-Moncrieff, 2010; Scott-Moncrieff, 2015b).

A regulação da produção e libertação de T3 e T4 pela tiróide é feita pelo teor de iodo em circulação, pela hormona libertadora da tirotropina (TRH), produzida pelo hipotálamo, e pela hormona estimuladora da tiróide (TSH), produzida pela hipófise e excretada em resposta à TRH (Junqueira & Carneiro, 2017; Volckaert *et al.*, 2016). Este mecanismo é controlado por *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, tal como representado na Figura 1 (Greco & Stabenfeldt, 2012; Junqueira & Carneiro, 2017).

**Figura 1:** Regulação da produção de hormonas da tiróide pelo eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (esquema original)



As hormonas da tiróide são responsáveis pela regulação do metabolismo basal do organismo, estão implicadas no desenvolvimento fetal do sistema nervoso e esquelético e no crescimento e desenvolvimento dos organismos em associação com a hormona de crescimento. A estimulação da eritropoiese e do *turnover* ósseo encontram-se, também, a cargo das hormonas da tiróide (Greco & Stabenfeldt, 2012; Scott-Moncrieff, 2015b; Volckaert *et al.*, 2016).

## 2. Hipertiroidismo Felino

O Hipertiroidismo felino (HTF) é conhecido hoje em dia não só como sendo uma das doenças endócrinas mais comuns em gatos, mas também uma das 20 doenças mais prevalentes em clínica de animais de companhia nos Estados Unidos, Canadá, Europa, Nova Zelândia e Japão (Mooney, 2010; Mooney & Peterson, 2004; Mooney & Peterson, 2012; O'Neill *et al.*, 2014). Até 1979, data em que o HT felino foi descrito pela primeira vez (Peterson *et al.*, 1979), poucas referências existiam em relação à doença (Mooney, 2002; Mooney, 2010; Peterson, 2012). Desde então, verificou-se um aumento da sua prevalência de modo constante (Broussard, Peterson & Fox, 1995; Peterson, 2012), aumento esse que é atribuído a uma esperança de vida mais longa, à crescente preocupação em relação à doença por parte dos clínicos e ao melhoramento dos meios de diagnóstico (Bree *et al.*, 2018; Peterson & Ward, 2007).

A prevalência da doença pode variar consoante a distribuição geográfica. Na Península Ibérica, ronda os 14% em gatos acima dos 13 anos de idade em Espanha (Leal, 2018), Horspool & Dias (2014) relatam uma prevalência de 9% em Portugal e Ferreira (2014) refere uma prevalência de 12,5% em gatos com mais de 6 anos de idade na região da Grande Lisboa.

## **2.1 Etiopatogenia**

O HT resulta, em mais de 95% dos casos, de um adenoma benigno da tiróide ou hiperplasia adenomatosa multinodular (Chastain, 2004; Mooney & Peterson, 2004; Peterson & Ward, 2007; Peterson, 2012). Em mais de dois terços dos casos ambos os lobos estão afetados (Broussard *et al.*, 1995; Graves, 2017; Mooney & Peterson, 2004; Peterson & Ward, 2007). A arquitetura folicular normal da glândula é substituída por um ou mais folículos hiperplásicos formando nódulos que variam entre 1 mm e 20 mm de diâmetro (Mooney & Peterson, 2004). Os carcinomas da tiróide representam a minoria (Olczak *et al.*, 2005; Peterson & Ward, 2007), constituindo apenas 1% a 3% dos casos de HTF registados (Mooney & Peterson, 2004; Peterson & Broome, 2014) e é possível que estes tumores malignos tenham uma patogénese diferente das lesões benignas típicas (Peterson & Ward, 2007). Em 5% a 10% dos gatos (Graves, 2017; Fossum & Caplan, 2013) pode ocorrer a presença de tecido ectópico desde a laringe até à base do coração (Mooney & Peterson, 2004; Volckaert *et al.*, 2016).

Através de estudos histopatológicos postulou-se que o HTF seria semelhante ao bócio tóxico nodular no Homem (Mooney & Peterson, 2004) ou à doença de Graves humana (Mooney & Peterson, 2004; Peterson & Ward, 2007). No entanto, ainda não foi possível confirmar esta hipótese (Carney *et al.*, 2016; Feldman & Nelson, 2000; Mooney, 2002). Outros investigadores procederam à análise imunohistológica de tecido tiroideu de modo a identificar a expressão do oncogene c-Ras, concluindo que ocorre uma sobreexpressão, mostrando que possíveis mutações desse oncogene podem ter um papel importante na etiopatogenia da doença em gatos (Merryman, Buckles, Bowers & Neilsen, 1999).

Ainda não foi possível identificar um fator dominante para o desenvolvimento do HT (Bree *et al.*, 2018; Edinboro, Scott-Moncrieff, Janovitz, Thacker & Glickman, 2004b; Olczak *et al.*, 2005; Peterson, 2012; Scarlett, Moise & Rayl, 1988). Vários estudos indicam que existem vários fatores tanto nutricionais como ambientais que contribuem para a patogenia da doença (Baral & Peterson, 2012; Mooney & Peterson, 2004), mas as possíveis causas da mesma ainda não estão concretamente descritas, não sendo claro como prevenir a sua ocorrência (Mooney, 2010; Peterson, 2012).

### **2.1.1 Fatores de risco epidemiológicos**

#### **2.1.1.1 Idade**

O hipertiroidismo ocorre em gatos com idades compreendidas entre os 10 e os 21 anos (Bree *et al.*, 2018) e a média das idades varia entre os 12 e os 15 anos, consoante os autores (Bree *et al.*, 2018; Kohler, Ballhausen, Stockhaus, Hartmann & Wehner, 2016; McLean, Lobetti, Mooney, Thompson & Schoeman, 2017). Menos de 5% dos animais diagnosticados têm idade

inferior a 8 anos (Nelson, 2013), já tendo sido registados casos de animais mais jovens (Namba *et al.*, 2014).

A prevalência do HTF é de cerca de 10% em gatos com mais de 10 anos de idade (Peterson, 2012). Um estudo realizado por Bree *et al.* (2018) demonstra que gatos com mais de 14 anos de idade apresentam uma probabilidade duas vezes acrescida de vir a desenvolver HTF, comparativamente a gatos com menos de 10 anos. A cada ano que passa aumenta o risco de desenvolvimento da doença (Edinboro *et al.*, 2004b; Gójska-Zygner, Lechowski & Zygnier, 2014) por exposição a agentes tirotóxicos que aumentam o risco de ocorrência de mutações genéticas nos tireócitos, dando origem a nódulos hiperplásicos ou adenomas na tiróide (Wakeling, Everard, Brodbelt, Elliott & Syme, 2009).

#### **2.1.1.2 Raça**

Apesar de muitos autores referirem que não existe predisposição de raça (Chastain, 2004; Martin, Rossing, Ryland, DiGiacomo & Freitag, 2000; McLean *et al.*, 2017; Namba *et al.*, 2014), outros demonstram que raças como Persas, Birmaneses, Himalaias e Siameses apresentam menor risco de desenvolver HTF (Martin *et al.*, 2000; Olczak *et al.*, 2005; Scarlett *et al.*, 1988; Stephens, *et al.*, 2014). No geral, os gatos sem raça definida são os mais afetados pela doença (Bree *et al.*, 2018; Faria, Corgozinho, Moreira, Ferreira & Souza, 2013; Kohler *et al.*, 2016; O'Neill *et al.*, 2014) provavelmente por representarem a grande maioria dos gatos que se apresenta em consulta (Faria *et al.*, 2013). Estes dados sugerem que, seja qual for a causa, poderá haver um fator genético que predisponha para o desenvolvimento de HTF (Bree *et al.*, 2018). Kass *et al.* (1999) referem que gatos com parentes que tenham tido HTF apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença, o que também pode justificar a presença de uma predisposição genética.

#### **2.1.1.3 Género**

Assim como para a raça, enquanto certos autores referem não existir predisposição de género para o desenvolvimento de HTF (Bree *et al.*, 2018; Chastain, 2004; McLean *et al.*, 2017; Peterson, 2012; Scarlett *et al.*, 1988), outros demonstram que as fêmeas apresentam 3,3 vezes maior probabilidade de desenvolverem a doença (Crossley *et al.*, 2017; Kohler *et al.*, 2016; Olczak *et al.*, 2005). Estes resultados vão ao encontro de resultados obtidos noutro estudo realizado por Edinboro *et al.* (2004b).

Os machos castrados e as fêmeas esterilizadas apresentam maior risco de desenvolvimento de HTF em relação a animais inteiros (Crossley *et al.*, 2017; Gójska-Zygner *et al.*, 2014; Namba *et al.*, 2014), o que sugere que pode haver uma relação entre as hormonas sexuais e o desenvolvimento de HTF (Namba *et al.*, 2014).

## **2.1.2 Fatores de risco nutricionais**

### **2.1.2.1 Concentração de iodo**

O papel que o iodo tem no desenvolvimento do HTF ainda não é bem conhecido, mas sabe-se que a concentração de T4 no soro é altamente responsiva a variações da sua ingestão, logo, dietas deficientes ou com excesso de iodo conduzem a disfunção da tiróide (Johnson, Ford, Tarttelon & Feek, 1992; Peterson & Ward, 2007).

Estas flutuações são observadas consoante o tipo de embalagem usada na conservação de alimento húmido (latas ou saquetas), suplementação em iodo e ingredientes de origem marinha (Edinboro, Pearce, Pino & Braverman, 2013; Van Hoek, Hesta & Biourge, 2014). As suplementações mais usadas são iodeto de potássio, iodeto de cálcio, sal iodizado e sal marinho (Edinboro, Scott-Moncrieff & Glickman, 2010). Um estudo detetou uma variação em excesso de 200 vezes no consumo diário de iodo em alimento húmido enlatado e de 20 vezes em alimento húmido em saquetas e ração seca (Edinboro *et al.*, 2013), o que mostra que alimento conservado em latas apresenta uma variação superior, o que vai ao encontro de outro estudo já realizado (Ranz, Tetrick, Opitz, Kienzle & Rambeck, 2002). Os alimentos que apresentam níveis de iodo acima dos valores recomendados são produtos derivados de fígado, rim, carne de bovino e os que contém peixe e subprodutos (Edinboro *et al.*, 2013; Peterson & Ward, 2007). Em termos de suplementação, apenas os alimentos para gatinhos parecem estar adequadamente suplementados (Edinboro *et al.*, 2013).

Os gatos com uma dieta à base de alimento comercial sem suplementação em iodo apresentam quatro vezes mais probabilidade de desenvolver HTF (Edinboro, Scott-Moncrieff & Glickman, 2004a). No entanto, a suplementação em iodo pode ser controversa, tal como afirmam Ranz *et al.* (2002), visto que a biodisponibilidade do iodo depende da digestibilidade dos produtos de onde provém, como por exemplo, a eritrosina, um pigmento adicionado às rações, cuja digestibilidade é muito baixa.

Em 2006, a National Research Council (NRC) publicou uma atualização das necessidades mínimas em iodo para cães e gatos, estabelecendo que um gato com 4 kg deve consumir 87,5 µg I/dia com base numa dieta de 350 µg I/1000 kcal de energia metabolizável, o que corresponde a 21.9 µg I/kg por dia de peso corporal, e um gatinho de 0,8 kg deve consumir 81 µg I/dia com base numa dieta de 450 µg I/1000 kcal de energia metabolizável (citado por Edinboro *et al.*, 2013). Num estudo realizado por Edinboro *et al.* (2013), após análise de 112 alimentos para gatos (entre eles, comida húmida enlatada, em saquetas e ração seca) 16 destes alimentos forneciam <100 µg I/dia.

### **2.1.2.2 Concentração de selênio**

O selênio está também implicado no metabolismo das hormonas da tiróide, não sendo ainda claro o seu papel na patogenia da doença (Sabatino, Rohrbach, Armstrong & Kirk, 2013). Este mineral participa na deiodização da T4 em T3, logo, em dietas com carências em selênio, a concentração de T4 no plasma aumenta e a T3 diminui, ocorrendo libertação de TSH por *feedback* negativo, que estimula o crescimento celular e nodular autónomo ao nível da tiróide (Foster *et al.*, 2001; Peterson, 2012; Van Hoek *et al.*, 2014).

### **2.1.2.3 Presença de isoflavonas de soja**

As isoflavonas de soja são metabolitos encontrados em muitas espécies vegetais e utilizados como suplementos alimentares como fonte de proteína na dieta de animais de companhia. Estas substâncias diminuem a conversão de T4 em T3 por inibição da peroxidase tiroideia, fazendo aumentar a libertação de TSH, causando hiperplasia da tiróide (Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2015a; Van Hoek *et al.*, 2014)

### **2.1.3 Fatores de risco ambientais**

Vários fatores de risco ambientais têm sido identificados, entre eles o uso de antiparasitários e inseticidas (Scarlett *et al.*, 1988; Olczak *et al.*, 2005), estilo de vida interior (Bree *et al.*, 2018; Gójska-Zygner *et al.*, 2014; Scarlett *et al.*, 1988), uso de *cat litter* e tipos de embalagem de alimento húmido para gatos (Wakeling *et al.*, 2009).

#### **2.1.3.1 Éteres difenílicos polibromados (PBDE) e os bifenilos policlorados (PCB)**

Gatos que vivam estritamente ou predominantemente dentro de casa apresentam maior risco de desenvolver HTF, comparativamente a gatos que passem a maior parte do seu tempo no exterior, por se encontrarem mais expostos a produtos usados em ambiente doméstico (Bree *et al.*, 2018; Gójska-Zygner *et al.*, 2014; Scarlett *et al.*, 1988).

Os éteres difenílicos polibromados (PBDEs) e os bifenilos policlorados (PCBs) são poluentes orgânicos dotados de inúmeras aplicações comerciais, podendo ser encontrados em elevadas concentrações no pó em ambiente doméstico e que, aquando do *grooming*, são ingeridos pelos gatos. Os PBDEs são compostos retardantes de chama usados em diversos materiais (plásticos, equipamentos eletrónicos, têxteis, etc) (Mensching, Slater, Scott, Ferguson & Beasley, 2012). Estes contêm bromo e cloro que, em determinadas posições, originam um padrão estrutural similar à forma ativa da T3 (Walter, Lin, Kass & Puschner, 2017). Uma possível alteração da tiróide causada pelos PBDEs leva a uma excessiva e crónica libertação



de TSH que, ao nível da tiróide, pode ter um efeito hipertrófico e que resulta em hiperplasia adenomatosa ou neoplasia. Ainda assim, não foi provada uma relação entre os PBDEs e o HT felino (Graves, 2017; Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

### **2.1.3.2 Bisfenol A (BPA)**

O Bisfenol A (BPA) é um composto químico usado no revestimento interno de latas de conserva de alimentos ricos em gordura, que ajuda na prevenção da corrosão do metal e na conservação da qualidade e sabor dos alimentos (Hammarling, Gustavsson, Svensson & Oskarsson, 2000; Peterson, 2012). Aquando do processo de conserva, devido às altas temperaturas, o BPA pode migrar do revestimento interno das latas para os alimentos (Hammarling *et al.*, 2000). Alguns dos efeitos tóxicos deste composto derivam da sua similaridade estrutural com as hormonas da tiróide que, ao competirem diretamente com a T3 no seu recetor nas células, provocam a supressão da transcrição dos genes que regulam as hormonas tiroideias (Moriyama *et al.*, 2002; Peterson, 2012), levando a um aumento de TSH em circulação, conduzindo a uma hiperplasia da glândula (Peterson, 2012; Peterson & Ward, 2007). Se ingerido, o BPA é eliminado via glucoronoconjugação. Sendo a *clearance* hepática mais lenta em gatos, podem ocorrer níveis de compostos mais elevados no sangue e nos tecidos desta espécie (Edinboro *et al.*, 2004a; Mooney, 2002; Mooney & Peterson, 2004).

Os gatos alimentados à base de alimento húmido proveniente de latas de abertura fácil (*pop-top*) apresentam maior risco de desenvolver HTF (Edinboro *et al.*, 2004b; McLean *et al.*, 2017; Olczak *et al.*, 2005; Wakeling *et al.*, 2009). Segundo Wakeling *et al.* (2009), por outro lado, alimento húmido conservado em saquetas não aparenta ser um fator de risco importante, o que corrobora a hipótese de que os compostos utilizados como revestimento das latas possam ter um papel relevante no desenvolvimento da doença.

Estudos demonstram que dietas compostas por ½ ou mais de alimentação húmida enlatada apresentam 3 a 5 vezes maior risco de hipertiroidismo comparativamente a animais que não consomem esse tipo de alimentação (Gójska-Zygner *et al.*, 2014; Scarlett *et al.*, 1988).

## **2.2 Apresentação clínica**

Por se tratar de uma doença crónica, os sinais clínicos de HTF aparecem de forma gradual e progressiva (Gunn-Moore, 2005), podendo estes ser ligeiros quando se trata de um estadio inicial da doença e, como tal, muitas vezes são encarados pelos tutores como normais no decorrer do processo de envelhecimento, passando-se meses até que o gato seja visto por um veterinário (Mooney, 2010; Peterson, 2006).

Devido à natureza multissistémica da doença, a apresentação clínica do HTF inclui os mais variados sinais clínicos (Tabela 1) e nenhum deles é considerado patognomónico (Carney *et*

*al.*, 2016; Graves, 2017). A gravidade e a frequência dos sinais clínicos apresentam variações para cada indivíduo e dependem da capacidade de observação dos tutores, da duração da doença, da capacidade do organismo se adaptar às alterações de concentração das hormonas da tiróide e da presença de comorbilidades (Peterson *et al.*, 1983).

Ao longo dos últimos 20 anos, devido à crescente consciencialização por parte de médicos veterinários e tutores no que diz respeito à doença, o diagnóstico é realizado mais cedo e inicia-se a terapêutica antes do aparecimento de sinais mais graves.

**Tabela 1:** Comparação dos sinais clínicos apresentados pelos animais com hipertireoidismo em 1995, 2000 e 2004 (segundo Broussard *et al.*, 1995; Feldman & Nelson, 2000; Mooney & Peterson, 2004).

Sinais clínicos e alterações ao exame físico	% Gatos (Broussard <i>et al.</i> , 1995)	% Gatos (Feldman & Nelson, 2000)	% Gatos (Mooney & Peterson, 2004)
Perda de peso	88	93	94,4
Polifagia	49	56	77,8
PU/PD	36	44	71,4
Vômito	44	44	30,2
Diarreia <sup>1</sup>	15	25	50,8
Hiperatividade	31	34	55,6
Taquicardia	42	-	61,9
Alterações dermatológicas <sup>2</sup>	18	46	31,8
Alterações cardíacas <sup>3</sup>	54	-	34,1
Alterações respiratórias <sup>4</sup>	10	12	38,1
Intolerância ao calor, ↑ T°C corporal	-	10	19,1
Perda de apetite	16	17	10,3
Diminuição da actividade/letargia	12	12	10,3
Ventroflexão do pescoço	1	-	0,8
Tiróide palpável	83	-	97,6
Anorexia	7	6	-
Tremores	-	15	-
Fraqueza	12	13	-

**Legenda:** PU/PD – Poliúria/Polidipsia;

<sup>1</sup>aumento de volume ou frequência; <sup>2</sup>pelo em mau estado/alopecia/onicogrifose; <sup>3</sup>sopro, ritmo de galope ou arritmias; <sup>4</sup>taquipneia ou dispneia

### 2.2.1 Impressão geral

Cerca de 65% dos gatos apresentados à consulta com diagnóstico de HTF são considerados como tendo baixa condição corporal (Broussard *et al.*, 1995) apesar de apresentarem um apetite normal ou aumentado, o que reflete o aumento da taxa metabólica que caracteriza a doença (Mooney & Peterson, 2004). A Figura 2 representa um gato hipertiroideu em consulta, o qual apresenta uma baixa condição corporal e evidência o estado de caquexia inerente à doença.

Níveis de T4 mais elevados no sangue implicam uma condição corporal mais baixa, assim como maiores perdas de massa muscular (Peterson, Castellano & Rishniw, 2016). A perda de elasticidade da pele decorrente da doença pode muitas vezes ser erradamente confundida com desidratação (Graves, 2017).

**Figura 2:** Gato hipertiroideu em consulta (fotografia original)



### 2.2.2 Perda de peso e polifagia

O HTF deve ser investigado em qualquer gato de idade avançada que se apresente à consulta com história de perda de peso associado a aumento de apetite (Gunn-Moore, 2005). A perda de peso deve-se ao aumento generalizado da taxa metabólica e representa o estímulo iatrotrópico mais comum em hipertiroideus (Broussard *et al.*, 1995), estando presente em cerca de 60%-94% dos gatos (Feldman & Nelson, 2000; Mooney & Peterson, 2004; Namba *et al.*, 2014; Graves, 2017; Watson, Murray, Fonfara & Hibbert, 2018). A polifagia ocorre em cerca de 56%-77% dos gatos e é o resultado do aumento do consumo de energia secundário ao aumento do metabolismo (Feldman & Nelson, 2000; Gunn-Moore, 2005; Mooney & Peterson, 2004).

### **2.2.3 Poliúria e polidipsia**

A poliúria e polidipsia ocorrem em menos de metade dos hipertiroídeos (Broussard *et al.*, 1995; Feldman & Nelson, 2000; Graves, 2017; Mooney & Peterson, 2004) e resultam do efeito diurético da T4 em circulação (Gunn-Moore, 2005), do aumento da taxa de filtração glomerular associada a insuficiência renal primária, diminuição da concentração de solutos na medula renal, hipocaliémia e polidipsia primária devido a alterações hipotalâmicas induzidas pelo aumento das hormonas da tiróide (Mooney & Peterson, 2004).

### **2.2.4 Alterações neurológicas, hiperatividade, intolerância ao stress e ao calor**

Muitos tutores referem em consulta que o seu gato deambula pela casa, vocaliza sem razão aparente, dorme apenas curtos períodos de tempo e desperta com facilidade. Estes sinais demonstram confusão, nervosismo e ansiedade (Feldman e Nelson, 2000; Mooney & Peterson, 2012). A hiperatividade pode ser notória aquando da visita ao veterinário. Por este motivo, gatos hipertiroídeos devem ser manipulados cautelosamente de modo a evitar comportamentos agressivos e ansiedade desnecessária. Em casos extremos, situações como recolha de sangue para análises podem resultar em dispneia, arritmias cardíacas e fraqueza (Mooney & Peterson, 2004). Devido à intolerância ao stress, alguns gatos apresentam alterações de comportamento, mas este é um sinal menos específico da doença (Broussard *et al.* 1995). Por serem responsáveis por inúmeros processos catabólicos, o excesso de hormonas da tiróide fazem aumentar o consumo de oxigénio e produção de calor nos tecidos, com consequente aumento da temperatura corporal (Greco & Stabenfeldt, 2012; Scott-Moncrieff, 2015b; Volckaert *et al.*, 2016). A intolerância ao calor, dificuldade na regulação e aumentos de temperatura corporal (Mooney & Peterson, 2004) podem ser detetadas pelos tutores, caso o animal procure persistentemente locais mais frescos para descansar como, por exemplo, o chão da casa (Olczak *et al.*, 2005).

### **2.2.5 Sinais digestivos**

O vómito e a diarreia são sinais relativamente comuns nesta doença (Mooney & Peterson, 2004). No entanto, podem não ser considerados relevantes, visto que existem inúmeros diagnósticos diferenciais para estes problemas (Bree *et al.*, 2018). O vómito pode resultar do consumo excessivamente rápido do alimento, estase gástrica ou devido a um efeito direto das hormonas da tiróide no CTZ (zona de gatilho de quimiorrecetores) (Gunn-Moore, 2005; Mooney & Peterson, 2004). A diarreia ocorre menos frequentemente e pode estar relacionada com hipermotilidade intestinal (Graves, 2017), apesar de ainda não haver muitos estudos que o comprovem (Mooney & Peterson, 2004).

## **2.2.6 Sinais dermatológicos**

O pelo em mau estado, a alopecia e a onicogribose são sinais cada vez menos comuns (Feldman & Nelson, 2000; Mooney, 2010). A alopecia pode dever-se a um comportamento obsessivo compulsivo derivado ao stress (Baral & Peterson, 2012) ou ao excesso de lambedura devido à intolerância ao calor, causando alopecia simétrica bilateral ou unilateral (Mooney & Peterson, 2004).

## **2.2.7 Sinais cardiovasculares**

O hipertiroidismo é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas em gatos (Rishniw, 2012).

A interação das hormonas tiroideias com as catecolaminas, por indução dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos no miocárdio, faz aumentar a resposta do tecido cardíaco, aumentando a frequência e força de contração cardíacas, o que justifica as características cronotrópicas e inotrópicas positivas da doença (Feldman & Nelson, 2000; Graves, 2017; Gunn-Moore, 2005; Greco & Stabenfeldt, 2004; Mooney & Peterson, 2004). Os efeitos a nível cardíaco podem também resultar, indiretamente, da interação das hormonas da tiróide com o sistema nervoso adrenérgico, causando um aumento do débito cardíaco, induzida pelo aumento das necessidades de perfusão do tecido cardíaco para ir ao encontro do aumento do metabolismo tecidular (Gunn-Moore, 2005; Mooney & Peterson, 2004).

Apesar da prevalência de cardiomiopatia hipertrófica não ser ainda concreta (Rishniw, 2012), está muito associada a HT em gatos (Pariat, 2011) e é resultado de uma sobreexpressão de proteínas do miocárdio e, talvez, devido a hipertrofia hipertensiva do músculo cardíaco (Graves, 2017).

À auscultação cardíaca pode existir sopro sistólico (54%), taquicardia (42%) ou ritmo de galope (15%) (Graves, 2017). O HTF é, provavelmente, o fator mais importante para o desenvolvimento de sopros cardíacos em gatos idosos e geriátricos (Mooney & Peterson, 2004).

Mais de 80% dos animais com HTF apresentam cardiomegália (Chastain, 2004), e cerca de 2% apresentam insuficiência cardíaca congestiva. Alguns desenvolvem edema pulmonar e derrame pleural (Graves, 2017).

Num estadio inicial do HTF, pode ocorrer apenas diminuição do lúmen ventricular. Quando as alterações cardíacas são diagnosticadas numa fase avançada, podem ocorrer danos muito marcados no miocárdio ventricular, dilatação arterial e alterações profundas da função sistólica e diastólica (Oliveira *et al.*, 2010).

### **2.2.8 Sinais respiratórios**

As alterações respiratórias, como taquipneia e dispneia, podem ocorrer em repouso, mas são despoletadas, de uma maneira geral, por eventos que causem grande ansiedade, como transporte ou contenção excessiva, ou por doenças cardíacas e respiratórias concomitantes. A prevalência destas alterações tem vindo a diminuir nos últimos anos (Feldman & Nelson, 2000; Scott-Moncreiff, 2015a).

### **2.2.9 Hipertiroidismo apático**

Quando o HTF se encontra num estadio avançado, sinais clínicos como hiperexcitabilidade e agitação são substituídos por fraqueza, fadiga e prostração (Baral & Peterson, 2012; Volckaert *et al.*, 2016), bem como anorexia ou hiporéxia ao invés da polifagia (Baral & Peterson, 2012). Estas alterações podem ocorrer em cerca de 5 a 10% dos casos, o denominado hipertiroidismo apático (Broussard *et al.*, 1995). A fraqueza muscular grave pode ser consequência de uma hipocaliémia induzida pelo HTF, notória devido à ventroflexão do pescoço presente em alguns casos (Mooney & Peterson, 2004). Concorrem para o mecanismo causador da hipocaliémia o vômito, diarreia, anorexia, poliúria, má absorção e deficiência em tiamina (Nemzek, Kruger, Walshaw & Hauptman, 1994).

Os períodos de hiporéxia ou anorexia alternados com períodos de apetite normal ou aumentado devem-se a doenças concomitantes como doença renal crónica e doença inflamatória intestinal (Faria *et al.*, 2013; Mooney & Peterson, 2004; Peterson, 2006).

### **2.2.10 Crise tirotóxica**

A crise tirotóxica é uma manifestação clínica resultante das elevadas concentrações de hormonas tiroideias em circulação e que culmina na exacerbação dos sinais clínicos de HTF (Sarlis & Gourgiotis, 2003; Ward, 2007). Apesar de pouco comum, encontra-se bem descrita em Medicina Humana, ao contrário do que acontece em Medicina Veterinária, não sendo reconhecida como uma entidade clínica (Ward, 2007). Pelo facto de existirem vários fatores envolvidos, ainda não foi possível identificar ao certo a sua patogénese. No entanto, a terapia com iodo radioativo, tireoidectomia (Naan, Kirpensteijn, Kooistra & Peeters, 2006) ou a palpação da tiróide causando destruição das células tiroideias, com libertação de hormonas da tiróide de modo abrupto, podem contribuir para a ocorrência de crise tirotóxica em gatos (Ward, 2007). Outros fatores como interrupção repentina da medicação antitiroideia, administração de compostos iodados que levam à síntese de hormonas da tiróide, stress e doenças não tiroideias parecem também estar envolvidos (Ward, 2007).

Peterson (2016) refere que, apesar de alguns gatos apresentarem sinais de hipertireoidismo grave e hipertireoidismo crónico que possa ser exacerbado por stress ou interrupção da terapêutica farmacológica, é pouco provável que estes animais desenvolvam a síndrome como descrito no Homem. Numa revisão realizada em 1179 gatos tratados com iodo radioativo, a crise tiorotóxica não foi documentada em nenhum dos animais sujeitos ao tratamento (Peterson, 2016).

### **2.2.11 Palpação cervical**

A palpação da tiróide é um meio de diagnóstico não invasivo que deve fazer parte do exame físico de rotina de todos os gatos, mas especialmente de gatos idosos e geriátricos (Miller *et al.*, 2017; Peterson, 2013). Em gatos saudáveis a tiróide não é palpável (Mooney & Peterson, 2004).

Apesar de em mais de 80% dos casos de HTF ser possível palpar uma massa na tiróide (Broussard *et al.*, 1995; Peterson, 2013; Watson *et al.*, 2018), a presença de uma massa na região cervical é sugestiva, mas, por si só, um fraco indicador de hipertireoidismo clínico. Com efeito, os gatos eutiroideos frequentemente apresentam pequenos nódulos, sem apresentarem sinais clínicos e laboratoriais de HTF, podendo estes ser um tipo de nódulos não tóxicos da tiróide (Boretti *et al.*, 2009; Mooney & Peterson, 2004; Norsworthy, Adams, McElhaney & Milios 2002; Peterson, 2013; Richards *et al.*, 2005). Assim, a palpação da tiróide é um meio de diagnóstico de elevada sensibilidade, mas de baixa especificidade (Peterson, 2013).

Um estudo recente demonstrou que um aumento da glândula é identificado em apenas cerca de 39% dos hipertiroideos, sendo que em 52,2% dos casos é unilateral (Bree *et al.*, 2018). A elevada proporção de gatos com HTF em que não é detetado um aumento da tiróide pode evidenciar uma falha na palpação da glândula por parte dos médicos veterinários que contribuíram para este estudo. Outra explicação para esta falha é que, à medida que aumenta de tamanho, a tiróide pode migrar ventralmente até à entrada do peito, na região do mediastino anterior (Mooney & Peterson, 2004; Peterson, 2013).

Existem, atualmente, duas técnicas de palpação da tiróide: a técnica clássica e a técnica de Norsworthy (Baral & Peterson, 2012; Norsworthy *et al.*, 2002). Na técnica clássica (Figura 3), o gato é posicionado sentado, com pescoço em extensão e os dedos indicador e polegar do médico veterinário são posicionados de cada lado da traqueia e deslizam para baixo, desde a laringe até ao manúbrio. Se for sentido um ressalto por baixo dos dedos existe a presença de hiperplasia da tiróide (Baral & Peterson, 2012). Na técnica de Norsworthy (Figura 4), o gato é colocado sentado ou em decúbito externo, com o pescoço em extensão e a cabeça rodada cerca de 45° na direção oposta à palpação (para palpar a tiroide do lado direito, rodar a cabeça do gato para o lado esquerdo). O dedo indicador do médico veterinário é colocado no sulco formado pela traqueia e o musculo esternotiroideu e desloca-se no sentido descendente na

direção da entrada do peito. Se a tireoide se encontrar aumentada, sentir-se-á um ressalto por baixo do dedo indicador (Norsworthy *et al.*, 2002).

**Figura 4:** Palpação da tireoide: técnica clássica (adaptado de Baral & Peterson, 2012)



**Figura 3:** Palpação da tireoide: técnica de Norsworthy (adaptado de Baral & Peterson, 2012)



## 2.3 Diagnóstico

Estima-se que cerca de 24,3% dos gatos são diagnosticados em consultas de rotina ou em em consultas por outros motivos (Volckaert *et al.*, 2016; Watson *et al.*, 2018). Todos os gatos a partir dos 7 anos devem ser despistados para HTF (Carney *et al.*, 2016; Peterson, 2012; Pittari *et al.*, 2009; Rodan & Sparks, 2012).

No geral, uma anamnese e um exame físico detalhados, complementados por um valor de concentração da T4 total acima do valor de referência, é o suficiente para diagnosticar HTF. Pode, quando disponível, recorrer-se à cintigrafia como exame complementar (Broome, 2006; Broussard *et al.* 1995; Volckaert *et al.*, 2016).

Quando se investiga HTF num gato devemos considerar todos os possíveis diagnósticos diferenciais e procurar evidência de doenças concomitantes. Diabetes *mellitus*, DRC, síndromes de má digestão e absorção (incluindo IBD, linfossarcoma intestinal, pancreatite e IPE), acromegália, hiperadrenocorticismismo e parasitismo são os diagnósticos diferenciais mais importantes (Carney *et al.*, 2016; Gunn-Moore, 2005; Scott-Moncrieff, 2015a). Os diagnósticos diferenciais de HTF e respetivos sinais clínicos encontram-se descritos na tabela 2 (Anexo 1).

### 2.3.1 Alterações hematológicas

Em termos hematológicos, o HTF provoca eritrocitose ligeira a moderada com aumento do hematócrito em 50% dos casos e em 20% macrocitose (Broussard *et al.*, 1995; Graves, 2017; Mooney & Peterson, 2004; Scott-Moncrieff, 2015a). Estas alterações devem-se a uma estimulação  $\beta$ -adrenérgica da linha eritróide mediada pelas hormonas da tireoide em circulação e também devido a um aumento na produção de eritropoetina consequente ao aumento do



consumo de oxigénio, devido ao estado hipermetabólico (Mooney & Peterson, 2004). Mais raramente, associado a hipertiroidismo grave, pode ocorrer anemia por exaustão da medula óssea ou deficiência em ferro e presença de corpos de Heinz (Scott-Moncrieff, 2015a).

Pode também ocorrer um leucograma de stress com leucocitose, neutrofilia, linfopénia e eosinopénia, devido ao aumento das catecolaminas em circulação (Broussard *et al.*, 1995; Chastain, 2004; Graves, 2017; Greco & Stabenfeldt, 2004; Mooney & Peterson, 2004). Mais raramente ocorre linfocitose e eosinofilia, possivelmente devido à falta de cortisol derivado do excesso de hormonas na tiróide em circulação (Mooney & Peterson, 2004).

### **2.3.2 Alterações bioquímicas**

#### **2.3.2.1 Enzimologia hepática**

O aumento das enzimas hepáticas constitui a alteração bioquímica mais observada em gatos hipertiroideus, ocorrendo em 90% dos casos. A ALT está aumentada em mais de 80% dos casos e a FAS em mais de 50% (Graves, 2017), assim como a AST (Chastain, 2004; Greco & Stabenfeldt, 2004). Este aumento deve-se, provavelmente, a stress metabólico hepático, a congestão passiva, a uma toxicidade direta das hormonas tiroideias no fígado ou à presença de hepatopatias concomitantes (Graves, 2017). Um estudo realizado por Berent *et al.* (2007) com 19 gatos hipertiroideus demonstrou que, apesar do aumento marcado das enzimas hepáticas ser sugestivo de lesão hepática, a maioria dos gatos apresenta uma função hepática normal, visto que os valores retornaram à normalidade após tratamento com iodo radioativo. Estes dados revelam que não são necessários exames para investigação de doenças hepatobiliares em gatos com HTF.

#### **2.3.2.2 Azotémia**

Cerca de 10% dos gatos apresentam azotémia no momento do diagnóstico de HTF (Williams, Peak, Brodbelt, Elliot & Syme, 2010b). Este número parece ser baixo, uma vez que a percentagem de animais diagnosticados com DRC antes do diagnóstico de HTF se encontra nos 40% (Van Hoek *et al.*, 2009).

A presença de azotémia torna o diagnóstico de HTF mais desafiante, visto que se assemelha à síndrome do eutiroides doente, em que os valores de T4 total (TT4) podem encontrar-se dentro do intervalo de referência (Peterson, Melián & Nichols, 2001). Gatos que apresentem valores de creatinina e TT4 no limite superior dos seus intervalos de referência provavelmente têm DRC e HTF simultaneamente (Wakeling, Moore, Elliott & Syme, 2008).

Recentemente surgiu um novo marcador capaz de prever a ocorrência de azotémia, a dimetilarginina simétrica (SDMA). Este biomarcador apresenta uma relação inversa relativamente à taxa de filtração glomerular. Quando presente em elevada concentração em

circulação em gatos hipertiroideos não tratados, apresenta elevada especificidade, mas baixa sensibilidade na previsão da ocorrência de azotemia nestes animais. Com efeito, identifica apenas 30% dos gatos que se tornaram azotêmicos após o tratamento para HTF. Ainda assim, mostrou ser um melhor marcador comparativamente com a concentração de creatinina no soro, visto que a sua concentração aumenta mais precocemente na presença de alterações da TFG (Peterson, Varela, Rishniw & Polzin, 2018; Vaske, Schermerhorn & Grauer, 2016).

### **2.3.2.3 Hipocalcémia, hiperfosfatémia e aumento da paratormona**

Alterações da homeostasia do cálcio e do fósforo são comuns no HTF, nomeadamente hiperfosfatémia e hipocalcémia, assim como aumento do calcitriol e da hormona da paratiróide (PTH) (Archer & Taylor, 1996; Barber & Elliott, 1996; Williams, Elliott & Syme, 2012). Estas alterações mimetizam as encontradas em gatos com doença renal crónica e hiperparatiroidismo renal secundário (Barber & Elliott, 1996), mas não aparentam ser devidas a DRC (Williams, Elliott, Berry & Syme, 2013).

Apesar do mecanismo fisiopatológico destas alterações ser ainda desconhecido, a hiperfosfatémia está presente em cerca de 20% a 43% dos casos (Barber & Elliott, 1996; Mooney, 2010; Peterson *et al.*, 1983) e a hipocalcémia em 27% dos hipertiroideos (Barber & Elliott, 1996), mas pensa-se estar relacionada com a formação de complexos entre os iões (Barber & Elliott, 1996; Williams *et al.*, 2012). Os mesmos autores referem a ocorrência de concentrações plasmáticas de PTH elevadas em 60% dos gatos hipertiroideos.

### **2.3.2.4 Glucose e frutossamina**

A glucose pode apresentar-se aumentada (até 300 mg/dL) em gatos hipertiroideos, provavelmente pela libertação aguda de adrenalina secundária ao stress (Rand, Kinnaird, Baglioni, Blackshaw & Priest, 2002; Scott-Moncrieff, 2015a). As hormonas da tiróide desempenham um papel importante na homeostasia da glucose (Scott-Moncrieff, 2015b) e, se em excesso, podem atuar como antagonistas da insulina. A longo prazo, este é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus (Hoenig, 2012).

A medição da frutossamina não é útil em gatos hipertiroideos com diabetes mellitus concomitante, nem deve ser usada como método de diferenciação entre DM de hiperglicémia transitória devida a stress (Reusch & Tomsa, 1999). Visto que o hipertiroidismo aumenta o catabolismo proteico, a frutossamina encontra-se diminuída em hipertiroideos (Scott-Moncrieff, 2015a). Um estudo realizado por Reusch & Tomsa (1999) demonstrou que metade dos gatos hipertiroideos incluídos no estudo apresentavam concentrações de frutossamina abaixo do intervalo de referência, devendo-se este facto à rápida degradação das proteínas inerente à doença, independentemente das concentrações séricas de glucose.

### **2.3.3 Concentrações séricas das hormonas da tiróide**

#### **2.3.3.1 Concentração da Tiroxina (T4 total) e Triiodotironina (T3)**

A medição da T4 total no soro é o *gold standard* para o diagnóstico de HTF, por ser um meio de diagnóstico pouco dispendioso e de fácil acesso, e por apresentar uma elevada sensibilidade e especificidade (Peterson, 2013; Richards *et al.*, 2005; Vaske, Schermerhorn, Armbrust & Grauer, 2014). Um resultado desta hormona acima do limite superior do intervalo de referência confirma o diagnóstico em 91% dos casos (Chastain, 2004; Peterson *et al.*, 2001).

A medição da concentração da T3 não é muito útil como exame complementar único para diagnóstico de HTF. (Peterson, 2013).

Cerca de 10% de todos os gatos hipertiroideos e mais de 30% dos gatos com HTF num estadio inicial apresentam valores de TT4 dentro do intervalo de referência porque, de facto, a concentração de TT4 pode flutuar de dia para dia (Peterson, 2013; Peterson *et al.*, 2001; Richards *et al.*, 2005). Deste modo, um diagnóstico de HTF não deve ser excluído com base num único valor de TT4 dentro do intervalo de referência em gatos com sinais clínicos e evidências ao exame físico consistentes com a doença, o chamado hipertiroidismo oculto (Peterson, Graves & Cavanagh, 1987).

No geral, as concentrações das hormonas da tiróide encontram-se suprimidas mesmo em caso positivo de doença quando existe: hipertiroidismo subclínico ou em estadio inicial; presença de comorbilidades que suprimam a concentração de T4 e T3, dando origem a falsos negativos (Síndrome do eutiroides doente); e quando existem nódulos não funcionais na tiróide (Graves, 2017; Gunn-Moore, 2005; Peterson, 2013; Peterson *et al.*, 2001; Stock *et al.*, 2017). Após resolução do problema subjacente, a maioria dos gatos hipertiroideos torna-se positivo para concentrações de T4 acima do intervalo de referência (Baral & Peterson, 2012; Mooney & Peterson, 2004; Peterson, 2006). É aconselhado repetir o doseamento da T4 passadas, pelo menos, 2 a 4 semanas (Carney *et al.*, 2016) ou 3 a 6 meses (Gunn-Moore, 2005), ou recorrer a outros testes que confirmem o diagnóstico (Richards *et al.*, 2005).

Resultados falsos-positivos são relativamente raros, mas cada vez mais vistos. Quando se detetam concentrações de T4 aumentados em gatos assintomáticos, nos quais não é possível palpar nódulos na tiróide, o passo seguinte será repetir a palpação cervical e a medição da T4. Caso ainda haja dúvidas em relação aos resultados, ponderar a realização de uma cintigrafia da tiróide. O gato deve ser reavaliado em intervalos de 2-3 meses para nova palpação da tiróide e medição da concentração de TT4 (e, se possível, T4 livre) (Peterson, 2013).

### 2.3.3.2 Concentração de T4 livre (FT4)

A FT4 é uma fração pequena de tiroxina que não está ligada a proteínas plasmáticas e que se encontra disponível para ser convertida em triiodotironina (T3) (Graves, 2017). A determinação da FT4 recorrendo a diálise de equilíbrio é útil no diagnóstico de HTF, especialmente em gatos em que se suspeita da doença, mas as concentrações de TT4 se encontram dentro do intervalo de referência, pois as concentrações de FT4 não sofrem influência de doenças não tiroideias (Peterson *et al.*, 2001; Wakeling, Moore, Elliott & Syme, 2008). No entanto, cerca de 20% dos gatos com doenças não tiroideias apresentam concentrações de FT4 aumentados (falsos-positivos), por isso, o HTF não deve ser diagnosticado com base apenas no valor de FT4 (Peterson *et al.*, 2001; Peterson, Guterl, Nichols & Rishniw, 2015b; Richards *et al.*, 2005; Wakeling *et al.*, 2008). Um aumento do valor da FT4 em conjunto com aumento da TT4 é consistente com HTF se os sinais clínicos forem sugestivos de doença (Nelson, 2013).

Este teste tem uma elevada sensibilidade para o diagnóstico de HTF, estando a concentração de FT4 aumentada em cerca de 98% dos casos de HTF (Peterson, 2006), mas baixa especificidade, gerando aproximadamente 15% de falsos-positivos (Peterson *et al.*, 2015b).

### 2.3.3.3 Medição da concentração da TSH

A medição da hormona estimulante da tiróide enquanto teste de diagnóstico para gatos é pouco utilizado, visto não existir um teste exclusivo para felinos e o teste usado em cães apresenta baixa sensibilidade para gatos (Wakeling, 2010).

Este exame complementar é útil se realizado paralelamente à medição das concentrações de TT4 e FT4, ajudando na distinção de gatos com hipertiroidismo moderado ou oculto de gatos eutiroideus suspeitos de ter hipertiroidismo, especialmente quando as concentrações de T4 total e livre se encontram no limite superior do intervalo de referência (Peterson *et al.*, 2015b). Quando as concentrações de TSH são praticamente indetetáveis, em simultâneo com medições de T4 total e livre elevadas, é provável a existência de HTF, visto que concentrações elevadas das hormonas da tiróide fazem diminuir as concentrações de TSH através de *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (Peterson *et al.*, 2001).

Um estudo mostrou que a medição da TSH pode ser usada como prognóstico para o desenvolvimento de HTF, ou seja, uma medição de concentração de TSH <0,03ng/ml em gatos eutiroideus está associado ao aumento do risco de desenvolvimento da doença (Wakeling, Elliott & Syme, 2011).

### **2.3.4 Testes de função da tiróide**

Hoje em dia, os testes dinâmicos de função da tiróide são recomendados apenas quando se suspeita de HTF, mas a concentração de T4 total e FT4 se encontram dentro do intervalo de referência, quando não se consegue palpar nódulos na tiróide ou quando a cintigrafia não está disponível. Estes testes incluem o teste de supressão da T3, o teste de resposta da hormona estimulante da tiróide (TSH) e o teste de estimulação da hormona libertadora de tirotropina (TRH) (Mooney & Peterson, 2012; Peterson, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a).

### **2.3.5 Ecografia da tiróide**

Este exame não fornece informação em relação à funcionalidade da massa e não deve ser usado para estabelecer um diagnóstico da doença, apenas para identificar a origem e o tamanho da massa cervical, qual ou quais os lobos da tiróide envolvidos, ajudar a diferenciar lesões sólidas de quistos, lesões múltiplas de lesões únicas e diagnosticar alterações do parênquima difusas e focais (Neelis, Mattoon & Nyland, 2014; Nelson, 2013). Dada a natureza disseminante do tecido tiroideu ectópico e semelhança com os tecidos moles envolventes, a ecografia não é considerada um exame com sensibilidade suficiente para detetar este tipo de tecido na região cervical (Dickie, 2006).

A ecografia da tiróide apresenta vantagens em relação a outros meios de diagnóstico pelo seu baixo custo, ampla disponibilidade e rapidez de realização e ausência de efeitos secundários (Dickie, 2006).

### **2.3.6 Cintigrafia da tiróide**

A cintigrafia da tiróide fornece informação útil no que diz respeito à anatomia e aspetos funcionais glândula, para além de ter um papel importante no diagnóstico e manejo terapêutico da doença (Broome, 2006; Scott-Moncrieff, 2015a). Apresenta a vantagem de ser um exame não invasivo e é um meio de diagnóstico muito útil pré-cirurgicamente por permitir determinar o estado funcional da glândula, indica se o tecido alterado é uni ou bilateral, identifica tecido tiroideu ectópico e metastático, deteta a deslocação dos lobos da tiróide caudalmente e permite a realização de um diagnóstico presuntivo de carcinoma da tiróide (Graves, 2017; Broome, 2006; Scott-Moncrieff, 2015a; Vaske *et al.*, 2014).

Por apresentar uma elevada sensibilidade, a cintigrafia permite confirmar a presença de alterações adenomatosas na glândula antes mesmo dos valores da concentração de TT4 se encontrarem acima do limite superior do intervalo de referência (Broome, 2006; Peterson, 2013) e confirmar a presença de HTF em pacientes com doenças não tiroideias que provoquem supressão da concentração da TT4 (Broome, 2006). Em gatos com um resultado

falso-positivo em relação à concentração da tiroxina, a cintigrafia também é útil na exclusão do diagnóstico de hipertiroidismo nestes animais (Peterson, 2013). O iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$  ou  $^{123}\text{I}$ ) e o pertecnetato radioativo ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) são os radioisótopos mais utilizados na cintigrafia (Broome *et al.*, 2006; Scott-Moncrieff, 2015a).

Apesar de ser um procedimento simples e seguro é pouco utilizado, pela necessidade de instalações sofisticadas, sedação e administração de compostos radioativos (Gunn-Moore, 2005; Graves, 2017). Em situações em que esteja disponível, este exame é reconhecido como o *gold standard* no diagnóstico de HTF moderado ou oculto (Peterson, 2013).

Muitos gatos a receber ou recentemente submetidos a tratamento com metimazol e antes do tratamento com iodo radioativo, são sujeitos a uma cintigrafia da tiróide com recurso a pertecnetato ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) pois, apesar de investigações anteriores mostrarem o contrário (Nieckarz & Daniel, 2001), o metimazol não parece ter influência no diagnóstico de HTF com recurso a cintigrafia (Fischetti *et al.*, 2005).

### **2.3.7 Ecocardiografia e eletrocardiografia**

O aumento da concentração de hormonas da tiróide em circulação induz alterações cardiovasculares, como diminuição do lúmen ventricular esquerdo em 44% dos gatos, tanto na sístole como na diástole, acompanhado de um aumento de espessura do septo interventricular e da parede do ventrículo esquerdo. Estes resultados sugerem que o hipertiroidismo induz um estado hiperkinético no coração, levando à hipertrofia concêntrica do miocárdio (Oliveira *et al.*, 2010).

Ecocardiograficamente, cerca de 51% dos gatos afetados pela doença apresentam alterações cardíacas, 45% com cardiomegália evidente, 21% apresentam aumento do átrio esquerdo e 1,4% apresentam insuficiência cardíaca congestiva. Em 71,9% dos gatos hipertiroideus deteta-se hipertrofia da parede caudal do ventrículo esquerdo e, menos frequentemente, aumento da espessura do septo interventricular e aumento do diâmetro do ventrículo e átrio esquerdos, esta última passível de desenvolver tromboembolismo arterial, arritmias supraventriculares e morte súbita (Watson *et al.*, 2018).

A alteração eletrocardiográfica mais comum é a taquicardia sinusal. Outras alterações são também relatadas, como arritmias atriais e ventriculares e alterações na condução do estímulo elétrico intraventricular. A amplitude e a duração do complexo P-QRS-T podem também aparecer alteradas em gatos hipertiroideus (Syme, 2007).

A frequência cardíaca após tratamento ( $181 \pm 34,8$  bpm) para hipertiroidismo melhora bastante comparativamente aos valores pré-tratamento ( $243 \pm 36,7$  bpm) (Bond, Fox, Peterson & Skavaril, 1988).

As alterações cardíacas não são fatores de previsão da sobrevivência, visto que a maioria dos gatos demonstra melhorias após o tratamento para hipertiroidismo, apesar de

contribuírem para a morbidade (Slater, Geller & Rogers, 2001). Um estudo recente mostrou que a prevalência de alterações cardíacas tem vindo a aumentar significativamente em gatos hipertiroídeos em estadio avançado (Watson *et al.*, 2018).

### **2.3.8 Radiografia torácica**

A radiografia torácica deve ser realizada como parte do diagnóstico de pacientes hipertiroídeos (Scott-Moncrieff, 2015a). Em mais de 50% dos gatos com HTF, a radiografia torácica revela a existência de cardiomegália ligeira a moderada, com ou sem sinais de insuficiência cardíaca, e, em alguns casos, se for observada uma hipertrofia cardíaca muito evidente, com um lúmen ventricular diminuído, é de considerar a possibilidade de existir uma cardiomiopatia hipertrófica idiopática concomitante ao HTF (Syme, 2007; Volckaert *et al.*, 2016).

Quando se suspeita de carcinoma da tiróide, a radiografia torácica é importante na avaliação de presença de metástases pulmonares (Volckaert *et al.*, 2016).

### **2.3.9 Análise de urina tipo II**

A análise de urina tipo II é um exame complementar importante para determinar a densidade urinária, presença de proteinúria, infeção do trato urinário, cetonúria, e descartar doenças concomitantes como diabetes mellitus ou doença renal crónica (Graves, 2017; Mooney, 2010; Scott-Moncrieff, 2015a).

A isostenúria é um indicador precoce da disfunção renal e representa um fator de risco para o desenvolvimento de doença renal assim que o HTF for corrigido, sendo que, aproximadamente 33% dos gatos apresentam isostenúria após tratamento (Becker, Graves, Kruger, Braselton & Nachreiner, 2000). Um terço dos gatos com HTF apresenta proteinúria moderada, provavelmente devido a hipertensão e aumento da taxa de filtração glomerular (Mayer-Roenne, Goldstein & Erb, 2007). A cetonúria, quando presente, pode dever-se a esteatose hepática e aumento da cetogénese (Berent *et al.*, 2007).

A prevalência de ITU em gatos com HTF encontra-se nos 12%, sendo que estes animais são, na maioria das vezes, assintomáticos para este problema (Mayer-Roenne *et al.*, 2007).

## **2.4 Hipertiroidismo e doenças não tiroideias concomitantes**

Cerca de 34,5% dos gatos com HTF são diagnosticados com uma ou mais doenças concomitantes (Gójska-Zygner *et al.*, 2014).

Deve considerar-se a presença de doenças não tiroideias concomitantes sempre que, após tratamento adequado e alcance do eutiroidismo, os sinais clínicos de hipertiroidismo persistam (Feldman & Nelson, 2000).

#### **2.4.1 Doença Renal Crônica**

O HTF e a DRC são doenças comuns em gatos geriátricos, afetando sensivelmente 14% a 30% destes pacientes (Milner *et al.*, 2006; Stock *et al.*, 2017; Wakeling *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2012). O HTF complica o diagnóstico de DRC, visto que o excesso de hormonas da tiróide provoca um aumento da taxa de filtração glomerular (apresentando-se 52,5% mais elevadas comparativamente a gatos saudáveis) e perda de massa muscular com consequente redução na concentração de ureia e creatinina plasmáticas (Adams, Daniel & Legendre, 1997; Becker *et al.*, 2000; Van Hoek & Daminet, 2009; Vaske *et al.*, 2016). Assim, a função renal só pode ser totalmente avaliada quando se atinge o estado eutiroides (Richards *et al.*, 2005; Vaske *et al.*, 2016).

A esperança de vida dos gatos com azotémia ao diagnóstico de HTF é mais curta cerca de 3,4 vezes, comparativamente a não azotémicos. (Milner *et al.*, 2006; Williams *et al.*, 2010b). Neste caso, o tratamento deve começar pelo uso de fármacos antitiroideos, por ser tratar de uma opção reversível (Daminet *et al.*, 2014).

Segundo a classificação da International Renal Interest Society (IRIS) (Anexo 3 - Figura 5), gatos que se encontrem nos estádios IRIS I e II podem ser tratados de modo convencional e caso respondam positivamente ao tratamento, podem considerar-se opções como iodo radioativo ou tiroidectomia. Gatos no estádio IRIS III e IV devem ser tratados com doses iniciais de fármacos mais conservadoras e, caso a função renal se deteriore, a terapêutica deve ser interrompida de imediato (Daminet *et al.*, 2014).

Visto que o restabelecimento do estado eutiroides implica uma deterioração da função renal, muitas vezes é preferível manter os valores de T4 total no terço superior do intervalo de referência (Daminet *et al.*, 2014).

Alguns estudos indicam que, após o início do tratamento com fármacos antitiroideos, a taxa de filtração glomerular diminui aproximadamente 36%, as concentrações de ureia e creatinina plasmáticas aumentam significativamente no primeiro mês (Boag *et al.*, 2007) e cerca de 15% a 49% dos gatos hipertiroideos não azotémicos antes do tratamento desenvolvem a azotémia nos 6 meses seguintes ao tratamento (Becker *et al.*, 2000; Boag *et al.*, 2007; Milner *et al.*, 2006; Slater *et al.*, 2001; Williams *et al.*, 2010b).



## 2.4.2 Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica secundária a outras doenças é a forma mais comum de hipertensão em gatos e, para além do HTF, pode ocorrer secundariamente a doença renal crónica, hiperaldosteronismo primário e hiperadrenocorticism (Henik, Stepien, Wenholz & Dolson, 2008; Reusch, Schellenberg & Wenger, 2010; Richards *et al.*, 2005; Taylor *et al.*, 2017). A fisiopatologia da hipertensão arterial associada ao HTF é ainda pouco conhecida (Taylor *et al.*, 2017) e ainda não foi estabelecida uma causa efeito entre ambos (Graves, 2017). Ainda assim, pensa-se que o excesso de hormonas da tiróide em circulação provoca uma diminuição de 40%-60% da resistência vascular periférica, uma diminuição da pressão arterial diastólica e, a nível renal, uma diminuição da perfusão, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Apesar de cerca de 12,9% dos gatos apresentar hipertensão no momento do diagnóstico de HTF (Morrow, Adams & Elliott, 2009), esta pode desenvolver-se em 22,8% dos gatos inicialmente normotensos a receber tratamento para hipertiroidismo, ocorrendo, em média, 5,3 meses após o início do mesmo (Jepson, Elliott, Brodbelt & Syme, 2007; Morrow *et al.*, 2009). Por este motivo, a pressão arterial deve ser monitorizada durante o tratamento, independentemente do tipo de terapêutica instituída, e os pacientes devem ser reavaliados 2 a 3 meses após atingirem o estado eutiroides (Reusch *et al.*, 2010; Trepanier, 2006).

Quando a hipertensão é moderada, reflete-se apenas pela reduzida tolerância a situações de stress, como a visita ao centro de atendimento médico-veterinário (Mooney & Peterson, 2004). Em casos mais graves, em que a pressão arterial excede 180 mmHg, podem observar-se lesões oculares (41,4%) incluindo descolamento e hemorragias da retina, com consequente cegueira, vasos sanguíneos tortuosos e hifema (Jepson *et al.*, 2007; Reusch *et al.*, 2010; Richards *et al.*, 2005), assim como lesões a nível renal, cardiovascular e neurológico (Henik *et al.*, 2008; Richards *et al.*, 2005), sendo que, algumas destas complicações podem ser irreversíveis (Taylor *et al.*, 2017). A classificação da pressão arterial segundo a IRIS baseada no risco futuro de lesão em órgãos alvo (TOD) encontra-se descrita na Tabela 3 (Anexo 2).

A amlodipina é considerada o *gold standard* em casos de hipertensão em gatos (Henik *et al.*, 2008; Taylor *et al.*, 2017; Tissier, Perrot & Enriquez, 2005) devido à sua eficácia e baixa incidência de efeitos secundários (Richards *et al.*, 2005; Tissier *et al.*, 2005). A sua ação em casos de hipertensão arterial sistêmica é induzir a vasodilatação arteriolar e reduzir a pós-carga no coração (Tissier *et al.*, 2005). Nos casos em que a amlodipina não é suficiente para controlar a hipertensão pode ser necessário recorrer a  $\beta$ -bloqueadores, como o propranolol e o atenolol (Mooney & Peterson, 2004).

## 2.5 Tratamento

O controlo do HTF pode ser feito através de tratamento médico farmacológico ou terapêutica alimentar, sendo estas duas opções reversíveis, que carecem de intervenção e monitorização a longo prazo, e através de iodo radioativo ou tratamento cirúrgico com recurso a tireoidectomia, sendo estes últimos potencialmente curativos (Gunn-Moore, 2005; Higgs *et al.*, 2014). As vantagens e desvantagens de cada tipo de tratamento encontram-se descritas, detalhadamente, na Tabela 4.

Sem tratamento, o HTF progride para compromisso metabólico grave, doença cardíaca e até morte (Graves, 2017).

**Tabela 4:** Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de tratamento para o hipertireoidismo (segundo Trepanier, 2006; Carney *et al.*, 2016).

Tratamento	Vantagens	Desvantagens
<b>Farmacológico (oral, transdérmico)</b>	<p>≥90% eficácia se poucos efeitos adversos associados</p> <p>Investimento inicial baixo</p> <p>Reversível se função renal piorar</p> <p>Não necessita de hospitalização</p> <p>Sem risco de hipotireoidismo permanente</p>	<p>Administração diária para o resto da vida do gato</p> <p>100% recidiva se a terapêutica for descontinuada</p> <p>Efeitos adversos em 25% dos gatos</p> <p>Aumento continuado da glândula</p> <p>Reavaliações frequentes</p>
<b>Iodo radioativo (<sup>131</sup>I)</b>	<p>≥90% eficácia; tratamento mais eficaz em caso de carcinoma</p> <p>Administração única</p> <p>Poucos efeitos secundários graves</p> <p>Curativo</p> <p>Risco mínimo de hipotireoidismo permanente</p> <p>5% recidivas</p>	<p>Investimento inicial elevado</p> <p>Disponibilidade limitada, requer locais licenciados</p> <p>Necessidade de hospitalização entre 3 dias a 4 semanas; tutores não podem visitar</p> <p>Necessária recolha de fezes e urina</p> <p>Irreversível</p>
<b>Cirúrgico (Tireoidectomia)</b>	<p>≥90% eficácia se bilateral</p> <p>35-60% cura se unilateral</p> <p>Curativo em 1-2 dias</p> <p>5% recidiva se bilateral; ≤30% se unilateral</p> <p>Não requer equipamento especial</p> <p>Maioria dos cirurgiões estão aptos a realizar o procedimento</p>	<p>Risco anestésico</p> <p>Requer hospitalização</p> <p>Risco de hipoparatiroidismo</p> <p>Risco de lesão do nervo recorrente da laringe</p> <p>Requer estabilização com medicação antes da cirurgia</p> <p>Irreversível</p>
<b>Terapêutica dietética</b>	<p>Requer apenas mudança de dieta</p> <p>≥82% dos gatos respondem positivamente ao tratamento</p> <p>Seguro em gatos com insuficiência renal</p>	<p>Alimentação restrita</p> <p>100% recidiva se a terapêutica for interrompida</p>

### 2.5.1 Tratamento farmacológico

Os fármacos antitiroideos são usados como terapêutica a longo prazo para controlo da doença, para estabilização do paciente antes da tiroidectomia, para determinar se existe doença renal que possa estar mascarada, ou nos casos em que tanto a tiroidectomia como o tratamento com iodo radioativo não sejam possíveis de realizar no paciente em questão (Feldman & Nelson, 2000; Gunn-Moore, 2005). Os dois princípios ativos disponíveis na Europa são o metimazol (Felimazole®; Dechra Veterinary Products) e o carbimazol (Vidalta®; MSD Animal Health) (Daminet *et al.*, 2014).

O uso destes fármacos a longo prazo faz reversão do estado hipertiroideu para eutiroideu, mas por não ter potencial curativo, uma vez interrompida a terapêutica, os sinais clínicos reaparecem (Frénais, Rosenberg, Burgaud & Horspool, 2009; Peterson, Broome & Rishniw, 2015a). O seu uso prolongado faz aumentar a prevalência de carcinomas da tiróide, sugerindo uma transformação da forma benigna da doença para a forma maligna (Peterson & Broome, 2012; Peterson *et al.*, 2015a).

#### 2.5.1.1 Metimazol

O metimazol bloqueia reversivelmente a síntese de hormonas tiroideias, mas não inibe a libertação de hormonas já formadas, pelo que as concentrações destas hormonas apenas voltam ao intervalo de referência após 2 a 4 semanas, desde o início do tratamento (Peterson, Kintzer & Hurvitz, 1988; Trepanier, 2006). A eficácia deste fármaco ronda os 90% em pacientes que o toleram sem efeitos secundários (Trepanier, 2006).

A dose recomendada para início de tratamento com metimazol oral é de 2,5 mg duas vezes por dia. No entanto, em casos em que os valores de T4 estejam muito aumentados antes do início do tratamento, esta dose pode não ser suficiente, podendo ir até aos 5 mg BID (Graves, 2017; Trepanier, 2006; Trepanier, Hoffman, Kroll, Rodan & Challoner, 2003). Um plano de administração bidiário mostrou-se ser mais eficaz comparativamente a uma toma por dia (Trepanier *et al.*, 2003).

O estado eutiroideu é atingido, na maioria dos casos, 2 a 3 semanas após início do tratamento, altura em que as concentrações de T4 total devem ser monitorizadas. Esta monitorização deve também ser realizada após reajustes de dose até estabilização dos valores de T4 total, 3 meses após restabelecimento do eutiroidismo e a cada 6 meses a partir daí, durante toda a vida do gato.

Se a concentração de T4 total se mantiver compatível com HTF, a dose do fármaco deve ser ajustada em incrementos de 2,5 mg/dia a cada duas semanas até as concentrações das hormonas se encontrarem dentro do intervalo de referência (Daminet *et al.*, 2014; Feldman & Nelson, 2000).

Apesar de não estar livre de efeitos secundários, o metimazol é considerado como o fármaco de escolha para tratamento a longo prazo (Peterson *et al.*, 1988). Estes efeitos podem ocorrer nos três primeiros meses de tratamento em cerca de 18%-20% dos gatos, sendo eles, discrasia e hepatopatias, alterações digestivas como anorexia e vômito, escoriações faciais e do pescoço infligidas pelo próprio animal e hepatotoxicidade conduzindo a icterícia (Daminet *et al.*, 2014; Gun-Moore, 2005; Peterson *et al.*, 1988). Sempre que se verificarem efeitos adversos graves, o tratamento deve ser imediatamente interrompido, com resolução dos sinais clínicos e laboratoriais num período entre 7 a 45 dias, respetivamente (Peterson *et al.*, 1988). As análises sanguíneas de controlo devem incluir um hemograma, avaliação da ureia, creatinina e enzimas hepáticas, assim como medição da T4 (Trepanier, 2006).

O metimazol pode também ser administrado transdermicamente, sob a forma de um organogel de lecitina (PLO) que permite uma absorção da substância ativa prolongada no tempo (Trepanier, 2006). Este tipo de tratamento oferece uma alternativa a tutores que sintam dificuldade em administrar comprimidos aos gatos enquanto terapêutica a longo prazo (Hoffmann, Marks, Taboada, Hosgood & Wolfsheimer, 2003). Gatos tratados com metimazol transdérmico apresentaram menos efeitos secundários gastrointestinais (4%) comparativamente a gatos tratados com metimazol oral (24%), apesar deste último apresentar maior eficácia no controlo da doença (Sartor, Trepanier, Kroll, Rodan, 2004). Esta formulação ainda não se encontra disponível em Portugal (Nunes, 2017).

#### **2.5.1.2 Carbimazol**

O carbimazol é uma pró-droga do metimazol (Graves, 2017), sendo rápida e quase totalmente convertido em metimazol após absorção por via oral (Daminet *et al.*, 2014). Pode ser administrado PO na dose de 10 ou 15 mg SID (Graves, 2017). Na dose de 5 mg TID durante 14 dias é eficaz na indução do eutiroidismo em mais de 90% dos gatos, sendo por isso recomendada a sua utilização antes da realização da tiroidectomia; na mesma dose e administrado BID é útil no manejo crónico da doença, principalmente se a cirurgia não for uma opção (Mooney, Thoday & Doxey, 1992).

#### **2.5.2 Iodo radioativo (<sup>131</sup>I)**

Este é o tratamento considerado definitivo e de eleição nos países onde está disponível (Gunn-Moore, 2005; Peterson & Becker, 1995) pela sua elevada eficácia e potencial curativo, devido ao facto de ser exclusivamente direcionada para o tecido hiperfuncional, com aproximadamente 95% dos gatos respondendo positivamente ao tratamento, e poucos ou nenhuns efeitos secundários (Broome, 2006; Chun, Garrett, Sargeant, Sherman & Hoskinson, 2002; Peterson & Becker, 1995; Trepanier, 2006). Cerca de 64% dos gatos tratados com <sup>131</sup>I

apresentam valores de TT4 dentro do intervalo de referência após um mês de tratamento (Stock *et al.*, 2017).

Este tratamento baseia-se na captação de iodo radioativo pela tiróide, induzindo a destruição e lise do tecido alterado e mantendo íntegro o tecido saudável (Graves, 2017; Gunn-Moore, 2005). É utilizado em pacientes que não estão aptos para cirurgia ou quando a tiróide não está acessível cirurgicamente (Gunn-Moore, 2005). A dose de  $^{131}\text{I}$  mais eficaz é de 2mCi (Lucy *et al.*, 2017), mas pode depender de clínico para clínico (Broome, 2006; Peterson, 2006; Peterson & Becker, 1995).

As desvantagens da utilização de iodo radioativo dizem respeito à falta de locais licenciados para a realização do tratamento, aos requisitos necessários para a utilização de substância radioativa e à necessidade de hospitalização prolongada em regime de isolamento para inativação do isótopo radioativo (entre 2 dias a 4 semanas, consoante o país) (Graves, 2017; Gunn-Moore, 2005; Peterson & Becker, 1995). Não são candidatos a este tipo de tratamento gatos que sofram de stress por separação dos tutores, devido ao tempo de hospitalização em regime de isolamento requerido. Após administração de  $^{131}\text{I}$  os gatos devem ser monitorizados para eventual ocorrência de reversão da doença para hipotiroidismo ou agravamento da DRC (Graves, 2017).

Os riscos associados a este tipo de tratamento a longo prazo são mínimos (Peterson & Becker, 1995). No entanto, estudos relatam a presença de hipotiroidismo após o início de tratamento em cerca de 24%-51% dos gatos (Adams *et al.*, 1997; Stock *et al.*, 2017; Williams, Elliott & Syme, 2010a).

O tempo médio de sobrevivência de gatos tratados com  $^{131}\text{I}$  é de cerca de 2 anos (Peterson & Becker, 1995) a 4 anos (Milner *et al.*, 2006). Devido ao facto do tratamento com  $^{131}\text{I}$  ser dispendioso, moroso e stressante para o animal, a previsão do tempo de sobrevivência pode ser útil para a decisão do tipo de tratamento que os tutores desejam escolher para o seu animal (Slater *et al.*, 2001). Os gatos em caquexia, mais velhos e com nódulos tiroideus bilaterais tratam-se melhor com iodo radioativo (Feldman & Nelson, 2000). Gatos que sofram de doenças concomitantes, como alterações cardíacas, não são candidatos ao tratamento curativo, o que suporta a recomendação de apenas optar pela escolha do tratamento com  $^{131}\text{I}$  antes do HTF evoluir para um estado muito avançado, de modo a ser possível diminuir as doses necessárias a utilizar (Watson *et al.*, 2018).

### **2.5.3 Tiroidectomia**

A tiroidectomia é um tratamento muitas vezes eleito para efeitos curativos do HTF por ser um procedimento simples e rápido (Birchard, 2006). Caso exista tecido tiroideu ectópico hiperfuncional, o potencial curativo da cirurgia fica diminuído (Chun *et al.*, 2002). A taxa de sucesso é, geralmente, superior a 95%, com diminuição da concentração da hormona da

tiróide para o intervalo de referência 48h após a intervenção cirúrgica (Birchard, Peterson & Jacobson, 1984; Naan *et al.*, 2006). A maioria dos gatos requer suplementação com tiroxina oral (0,1 mg SID) pós-cirurgicamente, sendo esta interrompida 3 a 6 meses depois, sem sinais de hipotireoidismo (Birchard *et al.*, 1984).

Os riscos associados à cirurgia dizem respeito ao risco anestésico, devido à idade avançada dos gatos; lesão iatrogénica da paratiróide durante a cirurgia, conduzindo a hipocalcémia transitória ou permanente (em 6% dos casos); lesão aos ramos nervosos adjacentes que levam a paralisia da laringe ou síndrome de Horner; e, mais raramente, hipotireoidismo (Graves, 2017; Gunn-Moore, 2005; Naan *et al.*, 2006). De modo a reduzir o risco anestésico devem ser escolhidos fármacos com o mínimo de efeitos cardiovasculares, a ansiedade na indução deve ser minimizada, deve proceder-se à entubação endotraqueal para garantir uma boa oxigenação intra-operatória e deve ser administrada uma boa analgesia (Naan *et al.*, 2006).

De modo a tornar estes animais melhores candidatos ao tratamento cirúrgico, é aconselhado instituir-se uma terapêutica com fármacos antitiroideos 7 a 21 dias antes da cirurgia, de modo a atingir-se o estado eutiroideu e proceder-se a uma nova medição da TT4 após esse período (Birchard, 2006; Fossum & Caplan, 2013; Graves, 2017; Gunn-Moore, 2005; Robertson *et al.*, 2018). Muitos gatos hipertiroideos apresentam DRC concomitante, azotémia e hipocaliémia sendo importante realizar fluidoterapia antes, durante e após a cirurgia (Fossum & Caplan, 2013).

Num estudo realizado por Birchard *et al.* (1984), as arritmias atriais e ventriculares foram as complicações intra-operatórias mais comuns, ocorrendo em 10% dos gatos submetidos a tiroidectomia. Se não for possível reverter estas alterações com aumento da oxigenação, pode administrar-se 0,1 mg de propanolol intra-operatoriamente para controlo das arritmias (Birchard, 2006).

Existem duas técnicas de tiroidectomia descritas, que diferem na extensão em que a função da paratiróide é preservada (Padgett, 2002): a primeira, que preserva a cápsula da tiróide (tiroidectomia intracapsular) e a segunda, que permite a remoção da cápsula por completo (tiroidectomia extracapsular). Por norma, a tiroidectomia extracapsular é a mais usada, pois evita a recorrência de HTF por vestígios de tecido tiroideu que possam permanecer após tiroidectomia intracapsular (Birchard, 2006). Ambas as técnicas foram modificadas de modo a diminuir os riscos pós-operatórios associados à cirurgia (Padgett, 2002). A técnica extracapsular modificada foi desenvolvida com o intuito de diminuir o risco de desenvolvimento de hipocalcémia pós-operatória, na medida em que a vasculatura externa da paratiróide é preservada (Padgett, 2002). Quando as paratiróides não são visíveis, opta-se por realizar uma tiroidectomia intracapsular modificada de modo a preservar, pelo menos, uma das paratiróides (Birchard, 2006).

A hipocalcemia clínica (cálcio sérico < 8 mg/dl em gatos adultos) devido a hipoparatiroidismo iatrogénico é uma complicação aguda e a mais grave após tireoidectomia bilateral. Na tireoidectomia unilateral é extremamente raro a ocorrência de hipocalcemia (Fossum & Caplan, 2013; Scott-Moncrieff, 2015a). A hipocalcemia permanente pode ocorrer se as quatro paratiróides forem removidas ou se for infligido um dano irreversível ao seu suprimento sanguíneo; já a hipocalcemia transitória pode ocorrer se houver compromisso do suprimento sanguíneo à glândula associado a edema da mesma (Fossum & Caplan, 2013).

Os sinais clínicos mais típicos são letargia, anorexia, dispneia, nervosismo, ataxia e convulsões, podendo ocorrer entre 1 a 4 dias ou, se mais tardios, 5 a 6 dias após cirurgia bilateral em cerca de 5,8% a 15% dos gatos (Birchard *et al.*, 1984; Fossum & Caplan, 2013; Naan *et al.*, 2006), daí a importância da realização de medições de cálcio total ou ionizado diariamente durante 4 a 7 dias após a intervenção cirúrgica (Scott-Moncrieff, 2015a). A maioria dos gatos não desenvolve sinais clínicos até que a concentração de cálcio seja inferior a 7,5 mg/dl (Fossum & Caplan, 2013).

Todo o tecido tireoideu removido deve ser submetido a um exame histopatológico (Padgett, 2002). A recorrência de HTF após tireoidectomia bilateral pode acontecer devido a reaparecimento de tecido adenomatoso no local inicial, entre 8 a 44 meses após cirurgia e, caso ocorra, devem realizar-se exames imagiológicos de confirmação (Birchard *et al.*, 1984). Naan *et al.* (2006) identificaram uma taxa de recorrência de HTF pós-cirurgia em cerca de 44% dos gatos com tecido tireoideu ectópico. Esta elevada percentagem de recorrência reforça a importância da realização de cintigrafia pré-cirurgicamente em todos os gatos candidatos a tireoidectomia.

#### **2.5.4 Dieta restrita em iodo**

O manejo nutricional é, hoje em dia, uma opção reversível para o controlo do HTF que visa restringir a ingestão de iodo na alimentação. Por outro lado, evita a ocorrência dos efeitos secundários observados na terapêutica com fármacos antitiroideos (Carney *et al.*, 2016). Uma dieta exclusivamente à base de alimento restrito em iodo demonstrou ser eficaz na melhoria dos sinais clínicos nas primeiras 4 semanas após início da terapêutica (Van der Kooij, Becvárova, Meyer, Teske & Koiistra, 2013) e na regulação e controlo de concentrações de T4 dentro do intervalo de referência na maioria dos gatos nos 180 dias (83% dos gatos) após o início do tratamento.

A escolha deste tipo de tratamento apresenta algumas limitações, entre elas, a necessidade de ser uma alimentação exclusiva e ser difícil controlar a ingestão de outros alimentos em ambientes com mais do que um gato (Graves, 2017), a disponibilidade dos tutores, garantindo que não é fornecido outro alimento aos gatos com HT (Hui, Bruyette, Moore & Scott-Moncrieff, 2015) e a baixa palatabilidade (Van der Kooij *et al.*, 2013). É uma opção de tratamento segura

e não apresenta efeitos adversos como hipotireoidismo secundário, o que mostrou ser bastante vantajoso em ambientes em que existam gatos saudáveis que possam vir a ingerir este alimento (Paetau-Robinson *et al.*, 2017; Van der Kooij *et al.*, 2013). Outras vantagens associadas a este tipo de tratamento prendem-se ao facto desta terapêutica ser reversível e o stress associado à administração de fármacos oralmente ser evitado (Van der Kooij *et al.*, 2013).

#### **2.5.5 Tratamento antitiroideu e hipotireoidismo**

O hipotireoidismo iatrogénico define-se estritamente por uma diminuição da concentração da TT4 simultaneamente ao aumento da TSH, sendo uma complicação inerente à maioria das opções de tratamento para HTF (Aldridge *et al.*, 2015; Daminet *et al.*, 2014). Pode ocorrer em cerca de 21%-48% dos gatos até 6 meses após início do tratamento, seja este por fármacos antitiroideos ou em combinação com tireoidectomia ou <sup>131</sup>I (Aldridge *et al.*, 2015; Williams *et al.*, 2010a). Os sinais clínicos típicos de hipotireoidismo iatrogénico incluem letargia, inapetência, ganho de peso, seborreia e pelo seco e em mau estado que facilmente evolui para alopecia (Daminet *et al.*, 2014).

O hipotireoidismo iatrogénico contribui para o desenvolvimento de azotémia e para uma redução do tempo de sobrevivência dos gatos em cerca de 53% (de 975 dias em gatos não azotémicos para 456 dias em gatos azotémicos) após tratamento (Williams *et al.*, 2010a) e apresenta também efeitos negativos na função hematopoiética e frequência cardíaca, que juntas podem aumentar a morbilidade e mortalidade (Williams, Elliott & Syme, 2014). Deste modo, é de considerar diminuir as doses de metimazol em gatos que apresentem concentrações de T4 total diminuídas (Aldridge *et al.*, 2015).

#### **2.6 Prognóstico**

O prognóstico de gatos com HTF é favorável na grande maioria dos casos, mas depende do estado físico do animal no momento do diagnóstico, da idade, da presença de doenças concomitantes e do tipo de tratamento instituído (Feldman & Nelson, 2000; Fossum & Caplan, 2013). Em situações de carcinoma da tireóide, o prognóstico torna-se menos favorável comparativamente a adenomas ou hiperplasia (Feldman & Nelson, 2000). Os machos mostram ter menor tempo de sobrevivência do que as fêmeas quando diagnosticados com a mesma idade (Slater *et al.*, 2001).

Em relação à presença de outras doenças para além do HTF, um estudo revelou que gatos com doença renal crónica concomitante apresentam tempos de sobrevivência menores comparativamente a gatos com a função renal normal (Milner *et al.*, 2006; Williams *et al.*, 2010b).



À medida que aumenta um ano na idade em que os animais são diagnosticados, diminui o tempo de sobrevivência dos mesmos (Peterson & Becker, 1995; Slater *et al.*, 2001).

O tempo de sobrevivência de gatos tratados apenas com metimazol (2 anos) foi significativamente menor do que gatos tratados apenas com  $^{131}\text{I}$  (4 anos), ou metimazol seguido de  $^{131}\text{I}$  (5,3 anos) (Milner *et al.*, 2006). Após tireoidectomia, o animais podem viver entre 1,1 a 1,9 anos (Naan *et al.*, 2006).

Se tratados adequadamente, a maioria dos gatos hipertiroídeos morre por causas não tiroideias, sendo a doença renal e as neoplasias os problemas mais associados à morte destes animais, sendo também os fatores de previsão de sobrevivência mais significativos de entre todos os problemas de saúde associados a esta doença (Carney *et al.*, 2016; Slater *et al.*, 2001).

## **II. Estudo retrospectivo descritivo de uma amostra de 62 gatos hipertiroideus na Região de Lisboa**

### **1. Materiais e Métodos**

#### **1.1 Objetivos**

O estudo realizado no âmbito desta dissertação é retrospectivo, do tipo descritivo e comparativo, para o qual foram recolhidos dados de 62 gatos com diagnóstico positivo para hipertiroidismo no período compreendido entre setembro de 2014 e dezembro de 2018.

Com este estudo pretende-se descrever a amostra de gatos e analisar:

- As características intrínsecas da amostra - a idade no momento do diagnóstico, a raça, o género e o estado reprodutivo dos animais - e verificar se os resultados coincidem com o descrito previamente na bibliografia;
- As características extrínsecas da amostra - estilo de vida, hábitos alimentares, vacinação e desparasitação - e verificar se os resultados vão ao encontro do já descrito na bibliografia;
- A frequência de cada estímulo iatrotópico e das alterações ao exame físico compatíveis com hipertiroidismo e verificar se coincidem com o descrito por outros autores;
- A frequência da palpação da tiróide em consulta e a localização dos nódulos (uni ou bilateralmente) nos casos em que se verifique alterações, e comparar com a informação já descrita na bibliografia;
- Os valores de T4 total sérica no momento do diagnóstico de hipertiroidismo e aquando do estabelecimento do estado eutiroideu;
- O tempo que decorreu entre o diagnóstico de hipertiroidismo e o estabelecimento do estado eutiroideu, nos casos em que se aplica, e verificar se coincide com o referido na bibliografia;
- As alterações hematológicas, bioquímicas e de pressão arterial observadas no momento do diagnóstico de hipertiroidismo, e verificar se vão ao encontro do descrito por outros autores;
- O tipo de terapêutica instituída, respetivas doses e frequência de administração, e verificar se coincidem com o protocolado na bibliografia;
- Uma possível relação entre os pesos dos animais no momento do diagnóstico de hipertiroidismo e os pesos dos mesmos na conclusão do estudo;
- A presença de doenças concomitantes e se se verificam antes, depois ou no momento do diagnóstico de hipertiroidismo;
- O tempo de sobrevivência da amostra, tendo em conta a presença ou não de doenças concomitantes;
- As causas de morte mais frequentes nesta amostra, e comparar com o já descrito na bibliografia.

## 1.2 Seleção da amostra

Como critério de inclusão dos casos no estudo estabeleceu-se um diagnóstico positivo de hipertiroidismo com base: (1) na medição de valores da hormona T4 total sérica acima do limite superior do valor de referência e (2) nos sinais clínicos inespecíficos (vômito, diarreia, perda de peso, polifagia, vocalização, taquicardia, hipertensão, nódulos palpáveis na tiróide). Foram incluídos todos os gatos diagnosticados com a doença no decorrer de consultas de *check-up* geriátrico ou diagnosticados em consultas de seguimento de outras doenças, gatos já diagnosticados e que foram referenciados por colegas, e gatos já diagnosticados com a doença noutro colega e que passaram a ser seguidos no Hospital.

Gatos com medições de valores de T4 total dentro do intervalo de referência foram excluídos do estudo.

## 1.3 Procedimentos

Os gatos admitidos a consulta com suspeita de hipertiroidismo ou no decorrer de consultas de seguimento da doença foram submetidos a exame físico e posterior recolha de sangue em tubos de EDTA e heparina para realização de hemograma, perfil bioquímico e medição de T4 total sérica. As amostras de sangue foram analisadas no laboratório do Hospital. As medições dos valores de T4 total sérica foram realizadas com recurso a um analisador automático (*VetScan VS2 Chemistry Analyzer*), os parâmetros hematológicos foram medidos com recurso a um analisador automático (*VetScan HM5 Hematology Analyzer*) e os parâmetros bioquímicos foram medidos com recurso a dois analisadores automáticos (*VetScan VS2 Chemistry Analyzer* e *Fujifilm DRI-CHEM NX500i*). A medição da pressão arterial foi realizada com recurso a um medidor de pressão arterial (*PetTrust non-invasive blood pressure monitor*). O intervalo de referência considerado para a concentração de T4 total foi indicado pelo fornecedor do analisador (1,5 - 4,8 µg/dL), tendo sido considerados hipertiroideus todos os gatos com valores de T4 total acima de 4,8 µg/dL. No que diz respeito à pressão arterial sistólica, gatos com medições iguais ou superiores a 160 mmHg foram considerados hipertensos.

Após estabelecimento do diagnóstico definitivo, as terapêuticas consideradas para tratamento foram: (1) tratamento farmacológico com metimazol comprimidos revestidos ou suspensão oral; (2) terapêutica com iodo radioativo e (3) terapêutica dietética. A terapêutica farmacológica com metimazol foi eleita como primeira abordagem para controlo da doença a longo prazo, visto que a terapêutica cirúrgica não foi considerada em nenhum dos casos em estudo.

As consultas de reavaliação foram agendadas com os tutores para 4 semanas após o diagnóstico e instituição do tratamento, 3 meses depois e, a partir desse momento, a cada 6

meses. Com estas consultas pretendeu-se fazer um controlo hematológico da linha eritrocitária e leucocitária, de modo a evitar possíveis efeitos adversos provocados pelos fármacos utilizados, um controlo serológico da T4 total, de modo a realizar eventuais ajustes na dose de fármaco prescrita inicialmente, assim como avaliar o perfil bioquímico renal (ureia e creatinina, ionograma) e pressão arterial do doente. O protocolo de reavaliações adotado pelos clínicos vai ao encontro do descrito por Daminet *et al.* (2014) e Feldman & Nelson (2000).

Os resultados da frequência com que cada estímulo iatrotrópico e alterações ao exame físico ocorreram dependeu da informação disponível na ficha clínica de cada gato. Nos casos em que existia informação relativa às variáveis, essa informação foi registada na base de dados como sendo positiva para a variável em questão. Nos restantes casos, em que tal informação se encontrava omissa da ficha clínica, foi assumido que o animal não apresentava esse parâmetro alterado, aparecendo na base de dados como um parâmetro negativo. Deste modo, o total da amostra para efeitos estatísticos pode variar entre parâmetros.

No caso específico da medição da pressão arterial sistólica, esta não constou da ficha clínica de todos os gatos incluídos neste estudo. Nos casos em que a hipertensão foi medida, a informação relativa à variável foi registada como positiva ou negativa para esta alteração, ou seja, ser ou não hipertenso. Nos restantes casos, em que a informação relativa à variável não se encontrou disponível na ficha clínica, esta informação foi registada na base de dados como não disponível. O mesmo se verificou no caso da palpação da tiróide.

#### **1.4 Recolha de dados e análise estatística**

Os dados para este estudo foram recolhidos do software de gestão *GuruVet* e inseridos numa base de dados Microsoft Excel 2016, no qual constam como parâmetros a analisar: a raça, o género e a idade dos animais ao diagnóstico da doença, o estado reprodutivo, os estímulos iatrotrópicos e as alterações mais relevantes encontradas ao exame físico, o peso dos gatos no momento do diagnóstico e no final do estudo, os resultados da palpação da tiróide, o plano de vacinação e desparasitação, o tipo de tratamento para hipertiroidismo e doses instituídas em cada caso, os resultados das análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas) realizadas no momento do diagnóstico, os resultados da medição da pressão arterial sistólica e respetiva medicação instituída quando necessário, o estilo de vida e os hábitos alimentares dos gatos, doenças concomitantes presentes antes, no momento e/ou depois do diagnóstico de hipertiroidismo, a data do diagnóstico da doença, a data de morte nos casos em que se aplica, a respetiva causa de morte e o tempo de sobrevivência no caso dos gatos já falecidos. Pelo facto da recolha de dados ter sido realizada de forma retrospectivo, é possível que alguma desta informação estivesse omissa das fichas clínicas.

A análise estatística foi posteriormente realizada com recurso ao software SPSS (*Statitics Package for Social Sciences*) versão 25.

Usou-se a análise estatística, nomeadamente, estatística descritiva com recurso a medidas de tendência central e de dispersão, para dar resposta a alguns dos objetivos do estudo. Para além destas, recorreu-se ao teste de Kolmogorov-Smirnov<sup>1</sup> e teste de Shapiro-Wilk<sup>2</sup> para verificar se estavam garantidas as condições de aplicação dos testes paramétricos, nomeadamente, teste T-Student<sup>3</sup> para comparação de médias entre grupos (machos vs fêmeas). Utilizou-se também o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon<sup>4</sup> para comparação de mediana dentro do mesmo grupo em dois momentos temporais diferentes (peso dos gatos ao diagnóstico e peso dos gatos no final do estudo). Por último, recorreu-se à curva de sobrevivência de Kaplan Meier<sup>5</sup> para análise da sobrevivência da amostra em estudo, comparando gatos hipertiroídeos com e sem doenças concomitantes.

Utilizou-se um nível de significância de 0,05.

## **2. Resultados**

A amostra em estudo é constituída por 62 gatos, em que a maioria (n=55) foi diagnosticada com a doença no Hospital do Gato, 1 dos gatos chegou referenciado por outro colega e 6 foram diagnosticados noutros Centros de Atendimento Médico-Veterinários.

### **2.1 Análise dos fatores intrínsecos: género, idade, raça e estado reprodutivo**

Do total da amostra, 35 gatos (56,5%) eram fêmeas e 27 (43,5%) eram machos. Apenas 2 animais eram inteiros, o que significa que 96,8% (n=60) da amostra foi submetida a ovariectomia ou orquiectomia. A média das idades no momento do diagnóstico foi de 14,1 (intervalo [7–20]) anos. Observou-se que a média de idades com que as fêmeas foram diagnosticadas com a doença foi inferior (13,86 anos) comparativamente aos machos (14,44 anos). O resultado do teste-T e a distribuição das idades por género encontra-se expresso na Tabela 5.

---

<sup>1</sup> O Teste de Kolmogorov-Smirnov é usado para testar a Normalidade de uma variável numa determinada amostra aleatória (Moroco, 2003b).

<sup>2</sup> O Teste de Shapiro-Wilk é um teste de verificação da Normalidade de uma variável numa amostra aleatória, alternativo ao Teste de Kolmogorov-Smirnov, preferencialmente para amostra de pequenas dimensões (n < 30) (Maroco, 2003b).

<sup>3</sup> O Teste T-Student é um teste paramétrico para comparação de duas médias populacionais, a partir de duas amostras aleatórias independentes (Maroco, 2003b).

<sup>4</sup> O Teste de Wilcoxon é um teste não paramétrico a usar, em alternativa ao teste T-student, quando se pretende comparar a medida de tendência central da amostra em estudo com um determinado valor teórico (Maroco, 2003a).

<sup>5</sup> A curva de sobrevivência de Kaplan Meier é um teste não paramétrico que define a probabilidade de sobrevivência num determinado período de observação (Rich *et al.*, 2010).

**Tabela 5:** Idades (em anos) mínima, máxima e média dos gatos ao diagnóstico, para ambos os géneros separadamente, e resultado do teste-T para comparação da média das idades com que machos e fêmeas foram diagnosticados com a doença.

Idade (anos)		N	%	Min	Máx	Média		Teste-T
Por género	Fêmea	35	56,5	7	20	13,86	0,555	
	Macho	27	43,5	10	20	14,44	0,463	p=0,438
Total		62	100	7	20	14,11	2,926	

**Legenda:** Dp – Desvio padrão; Min – Mínimo; Máx – Máximo

Os gatos foram agrupados por faixas etárias segundo a American Association of Feline Practitioners – American Animal Hospital Association (Vogt *et al.*, 2010) (Anexo 4 – Figura 6). Nesta amostra, 91,9% dos gatos eram idosos ou geriátricos, ou seja, com idade igual ou superior a 11 anos. As raças dos gatos incluem domésticos de pelo curto (90,3%, n=56), Azuis da Rússia (3,2%, n=2), Persas (3,2%, n=2), Siamês (1,6%, n=1) e Main Coon (1,6%, n=1).

## 2.2 Análise dos fatores extrínsecos: estilo de vida, hábitos alimentares, vacinação e desparasitação

No que diz respeito ao estilo de vida, 91,9% (n=57) dos gatos apresentaram um estilo de vida estritamente interior e 8,1% (n=5) apresentaram um estilo de vida misto, ou seja, interior com acesso ao exterior. Nenhum gato apresentou um estilo de vida unicamente exterior.

Tendo em conta os hábitos alimentares, 74% (n=37) dos gatos apresentaram uma dieta mista, ou seja, tanto ração seca como alimento húmido, 20% (n= 10) seguiam uma dieta somente à base de ração seca e 6% (n=3) faziam uma dieta exclusivamente à base de alimento húmido. Dos 62 gatos, menos de metade (n=28) apresentaram informação relativa à desparasitação interna e/ou externa. Destes, 71,4% (n=20) estavam desparasitados e 28,6% (n=8) não apresentaram plano de desparasitação atualizado.

Foram obtidos resultados semelhantes no que diz respeito à vacinação, visto que em 50% (n=31) dos casos não foi possível recolher informação relativa ao plano vacinal. Dos restantes, 61,3% (n=19) apresentaram o plano vacinal em dia. Os resultados da análise dos fatores extrínsecos encontram-se descritos na Tabela 6.

**Tabela 6:** Número de gatos e respectivas percentagens relativamente ao estilo de vida, hábitos alimentares, vacinação e desparasitação.

Fatores extrínsecos	N	N total	%
<b>Estilo de vida</b>			
Interior	57	62	91,9
Indoor com acesso ao exterior	5		8,1
Exterior	0	0	0,0
<b>Hábitos alimentares</b>			
Apenas ração	10	50	20 <sup>*1</sup>
Apenas alimento húmido	3		6 <sup>*1</sup>
Ração e alimento húmido	37		74 <sup>*1</sup>
Sem registo	12	12	19,4 <sup>*2</sup>
<b>Vacinação</b>			
Vacinado	19	31	61,3 <sup>*3</sup>
Não vacinado	12		38,7 <sup>*3</sup>
Sem registo	31	31	50,0 <sup>*4</sup>
<b>Desparasitação</b>			
Desparasitado	20	28	71,4 <sup>*5</sup>
Não desparasitado	8		28,6 <sup>*5</sup>
Sem registo	34	34	54,8% <sup>*6</sup>

<sup>\*1</sup> Percentagem relativa aos 50 animais com informação sobre hábitos alimentares. <sup>\*2</sup> Percentagem relativa aos animais sem registo de informação sobre hábitos alimentares para o total da amostra (62 gatos). <sup>\*3</sup> Percentagem relativa aos 31 gatos com informação disponível para plano de vacinação.

<sup>\*4</sup> Percentagem relativa aos animais sem registo de informação sobre plano vacinal para o total da amostra (62 gatos). <sup>\*5</sup> Percentagem relativa aos 28 animais com informação para plano de desparasitação. <sup>\*6</sup> Percentagem relativa aos animais sem registo de informação sobre plano de desparasitação para o total da amostra (62 gatos).

### 2.3 Análise dos estímulos iatrotópicos e alterações ao exame físico compatíveis com hipertiroidismo

De entre os motivos que levaram os tutores a procurarem assistência médico-veterinária, os mais observados neste estudo incluem vômito, poliúria e polidipsia, polifagia, desorientação, vocalização e diarreia ou fezes pastosas. Menos frequentemente observou-se anorexia, hiperatividade, fraqueza, letargia, dispneia e perda de apetite.

Em relação às alterações observadas ao exame físico, as mais observadas foram perda de peso, alterações dermatológicas (onicogrifose, pelo em mau estado e alopecia), desidratação, hipertensão e nódulos palpáveis na tiróide. Menos frequentemente observaram-se alterações cardíacas (sopro cardíaco e ritmo de galope), taquicardia, alterações respiratórias (taquipneia e dispneia), hiperatividade, ventroflexão do pescoço, caquexia, alterações oculares (vasos

oculares tortuosos e descolamento da retina) e disfunção cognitiva. Os resultados da frequência dos estímulos iatrotópicos e alterações ao exame físico encontram-se descritos, detalhadamente, na Tabela 7.

**Tabela 7:** Frequência dos estímulos iatrotópicos e alterações ao exame físico dos gatos e respectivas percentagens.

<b>Estímulos iatrotópicos/anamnese</b>	<b>Sim N (%)</b>	<b>Não N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>	<b>Sem registo N (%)</b>
Vômito	36 (58,1)	26 (41,9)	62 (100)	-
PU/PD	16 (25,8)	46 (74,2)	62 (100)	-
Polifagia	15 (24,2)	47 (75,8)	62 (100)	-
Diarreia/fezes pastosas	14 (22,6)	48 (77,4)	62 (100)	-
Vocalização/desorientação	14 (22,6)	48 (77,4)	62 (100)	-
Anorexia	9 (14,5)	53 (85,5)	62 (100)	-
Hiperatividade	7 (11,3)	55 (88,7)	62 (100)	-
Fraqueza	3 (4,8)	59 (95,2)	62 (100)	-
Letargia	3 (4,8)	59 (95,2)	62 (100)	-
Dispneia	2 (3,2)	60 (96,8)	62 (100)	-
Perda de apetite	1 (1,6)	61 (98,4)	62 (100)	-
<b>Alterações encontradas ao exame físico</b>	<b>Sim N (%)</b>	<b>Não N (%)</b>	<b>TOTAL N (%)</b>	<b>Sem registo N (%)</b>
Perda de peso	43 (69,4)	19 (30,6)	62 (100)	-
Alterações dermatológicas <sup>a</sup>	15 (24,2)	47 (75,8)	62 (100)	-
Desidratação	15 (24,2)	47 (75,8)	62 (100)	-
Hipertensão	14 (45,2 <sup>*1</sup> )	17 (54,8 <sup>*1</sup> )	31 (100 <sup>*1</sup> )	31 (50 <sup>*2</sup> )
Alterações cardíacas <sup>b</sup>	9 (14,5)	53 (85,5)	62 (100)	-
Taquicardia	8 (12,9)	54 (87,1)	62 (100)	-
Tiróide palpável	8 (100 <sup>*3</sup> )	-	8 (12,9 <sup>*4</sup> )	54 (87,1 <sup>*4</sup> )
Alterações respiratórias <sup>c</sup>	4 (6,5)	58 (93,5)	62 (100)	-
Hiperatividade	2 (3,2)	60 (96,8)	62 (100)	-
Ventroflexão pescoço	2 (3,2)	60 (96,8)	62 (100)	-
Caquexia	2 (3,2)	60 (96,8)	62 (100)	-
Alterações oculares <sup>d</sup>	2 (3,2)	60 (96,8)	62 (100)	-
Disfunção cognitiva	1 (1,6)	61 (98,4)	62 (100)	-

**Legenda:** PU/PD – Poliúria e Polidipsia

<sup>a</sup> Alopécia, pelo em mau estado, onicogribose. <sup>b</sup> Sopro cardíaco, ritmo de galope. <sup>c</sup> Taquipneia e dispneia.

<sup>d</sup> Descolamento da retina e vasos oculares tortuosos

<sup>\*1</sup> Percentagem relativa aos 31 gatos com informação disponível sobre hipertensão. <sup>\*2</sup> Percentagem relativa aos 31 gatos sem informação disponível para hipertensão para o total da amostra (62 gatos).

<sup>\*3</sup> Percentagem relativa aos 8 gatos com informação disponível sobre palpação da tiróide.

<sup>\*4</sup> Percentagem relativa tendo em conta o total da amostra (62 gatos).



A hipertensão verificada ao exame físico diz respeito tanto a animais que já apresentavam esta alteração antes do diagnóstico de hipertiroidismo, como àqueles em que esta foi detetada no momento do diagnóstico de hipertiroidismo ou que vieram a desenvolver hipertensão ao longo do estudo, em consultas de reavaliação.

A informação relativa à palpação da tiróide encontrou-se disponível em apenas 12,9% (n=8) dos gatos. Destes 8 gatos, em 7 (87,5%) o nódulo encontrava-se unilateral, e em apenas 1 gato (12,5%) foi possível palpar nódulos bilateralmente, como se mostra na tabela 8.

**Tabela 8:** Número de gatos e respetivas percentagens relativamente aos resultados da palpação da tiróide

<b>Palpação da tiróide</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Sim	8	12,9
Sem registo	54	87,1
Total	62	100
<b>Nódulos palpáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Bilateralmente	1	12,5
Unilateralmente	7	87,5
Total	8	100

## 2.4 Sinais laboratoriais

### 2.4.1 Valores de T4 sérica no momento do diagnóstico de hipertiroidismo e aquando do estabelecimento do estado eutiroides. Tempo decorrido até ao estabelecimento do estado eutiroides

Foram registados os valores de T4 total sérica para todos os gatos no momento do diagnóstico da doença, sendo que 6 (9,7%) foram diagnosticados noutra Centro de Atendimento Médico Veterinário e 1 (1,6%) veio referenciado por outro colega. Os valores de T4 total sérica no momento do estabelecimento do estado eutiroides foram apenas possíveis de registar em 67,7% (n=42) dos gatos.

Os valores de T4 total no momento do diagnóstico e no momento do estabelecimento do estado eutiroides encontram-se representados, detalhadamente, na Tabela 9.

**Tabela 9:** Resultado dos valores de T4 total sérica ( $\mu\text{g/dL}$ ) no momento do diagnóstico de hipertireoidismo e no momento do estabelecimento do estado eutiroideu.

Valores de T4 total sérica*	N	%	Mín	Máx	Média	Dp
Ao diagnóstico	62	100	4,9	12,0	7,982	1,8347
No estado eutiroideu	42	67,7	1,5	4,7	3,155	1,0604

**Legenda:** Dp – Desvio padrão

\*Intervalo de referência 1,5 - 4,8  $\mu\text{g/dL}$

Dos 42 gatos que atingiram o estado eutiroideu no decorrer do estudo, o tempo médio decorrido até esse momento foi de 10,1 semanas, num intervalo de 1 a 54 semanas. Neste grupo de gatos, 20 (47,6%) atingiram o estado eutiroideu entre a primeira e as 4 semanas após o início da terapêutica, os restantes (n=22) levaram mais de 4 semanas.

#### 2.4.2 Alterações hematológicas

Os parâmetros hematológicos alterados ao diagnóstico de hipertireoidismo dizem respeito ao hematócrito, número de eritrócitos circulantes (eritrocitose), volume corpuscular médio (microcitose ou macrocitose), leucócitos (leucocitose ou leucopénia), linfócitos (linfopénia), monócitos (monocitose), neutrófilos (neutrofilia) e eosinófilos (eosinofilia). Nos restantes animais, os valores dos parâmetros acima referidos encontravam-se dentro do intervalo de referência para a espécie. Os valores das análises hematológicas encontram-se apresentadas, detalhadamente, na Tabela 10.

**Tabela 10:** Resultados da análise hematológica relativamente aos parâmetros: hematócrito, eritrócitos circulantes, volume corpuscular médio, células da linha branca, linfócitos, monócitos, neutrófilos e eosinófilos.

Parâmetro [Intervalo de referência]	N (%)				Valores alterados			
	Com alterações	Sem alterações	Total Informação disponível	Sem registo	Mín	Máx	Média	Dp
HTC ↑ [24 – 45 %]	8 (22,2%)* <sup>1</sup>	27 (75%)* <sup>1</sup>	36 (58%)* <sup>2</sup>	26 (42%)* <sup>2</sup>	46,9	50,71	49,0	1,314
HTC ↓ [24 – 45 %]	1 (2,8%)* <sup>1</sup>				19,38	19,38	19,38	0
RBC ↑ [5 – 10] x10 <sup>12</sup> /L	10 (27,8%)* <sup>1</sup>	26 (72,2%)* <sup>1</sup>	36 (58%)* <sup>2</sup>	26 (42%)* <sup>2</sup>	10,5	12,73	11,45	0,667
MCV ↑ [39 – 55 fL]	1 (2,8%)* <sup>1</sup>	23 (63,9%)* <sup>1</sup>	36 (58%)* <sup>2</sup>	26 (42%)* <sup>2</sup>	56	56	56	0
MCV ↓ [39 – 55 fL]	12 (33,3%)* <sup>1</sup>				28	38	34,83	3,298
WBC ↑ [5,5 – 19,5] x10 <sup>9</sup> /L	2 (5,6%)* <sup>1</sup>	30 (83,3%)* <sup>1</sup>	36 (58%)* <sup>2</sup>	26 (42%)* <sup>2</sup>	21,73	22	21,87	0,191
WBC ↓ [5,5 – 19,5] x10 <sup>9</sup> /L	4 (11,1%)* <sup>1</sup>				3,2	4,42	4,09	0,593
LINF ↓ [1,5 – 7] x10 <sup>9</sup> /L	9 (25%)* <sup>1</sup>	27 (75%)* <sup>1</sup>	36 (58%)* <sup>2</sup>	26 (42%)* <sup>2</sup>	0,52	1,49	0,99	0,287
MON ↑ [0 – 1,5] x10 <sup>9</sup> /L	1 (2,5%)* <sup>1</sup>	39 (97,5%)* <sup>1</sup>	40 (64,5%)* <sup>2</sup>	22 (35,5%)* <sup>2</sup>	1,95	1,95	1,95	0
NEU ↑ [2,5 – 14] x10 <sup>9</sup> /L	2 (5%)* <sup>1</sup>	38 (95%)* <sup>1</sup>	40 (64,5%)* <sup>2</sup>	22 (35,5%)* <sup>2</sup>	18,67	19,9	19,29	0,870
EOS ↑ [0 – 1 x10 <sup>9</sup> /L]	2 (5,6%)* <sup>1</sup>	34 (94,4%)* <sup>1</sup>	36 (58%)* <sup>2</sup>	26 (42%)* <sup>2</sup>	1,8	2,55	2,18	0,530

**Legenda:** Dp – Desvio padrão; Min – Mínimo; Máx – Máximo; HTC – Hematócrito; RBC – Eritrócitos; MCV – Volume corpuscular médio; WBC – Células da linha branca; LINF – Linfócitos totais; MON – Monócitos; NEU – Neutrófilos; EOS – Eosinófilos totais.

\*<sup>1</sup> Percentagem relativa ao total dos gatos que apresenta informação para o parâmetro em estudo.

\*<sup>2</sup> Percentagem relativa ao total da amostra em estudo (62 gatos).

### 2.4.3 Alterações bioquímicas

As alterações em termos de análises bioquímicas no momento do diagnóstico de hipertiroidismo verificaram-se em termos de enzimas hepáticas (ALT e FAS), potássio (hipocaliémia ou hipercaliémia), fósforo (hiperfosfatémia ou hipofosfatémia), ureia e creatinina. Apenas dois gatos com aumento da ureia e creatinina séricas (azotémia) apresentaram ter

doença renal crónica já diagnosticada. Nos restantes animais, os valores dos parâmetros acima referidos encontravam-se dentro do intervalo de referência para a espécie.

Os valores relativos aos parâmetros bioquímicos encontram-se representados, detalhadamente, na Tabela 11.

**Tabela 11:** Resultado das análises bioquímicas relativamente aos parâmetros: ALT, FAS, potássio, fósforo, ureia e creatinina.

Parâmetro [intervalo de referência]	N				Valores alterados			
	Com alterações	Sem alterações	Total	Sem registo	Mín	Máx	Média	Dp
ALT ↑ [22 – 84 U/L]	24 (52,2%)* <sup>1</sup>	22 (47,8%)* <sup>1</sup>	46 (74,2%)* <sup>2</sup>	16 (25,8%)* <sup>2</sup>	104	774	295,38	182,5
FAS ↑ [9 – 53 U/l]	16 (34,8%)* <sup>1</sup>	30 (65,2%)* <sup>1</sup>	46 (74,2%)* <sup>2</sup>	16 (25,8%)* <sup>2</sup>	62	363	157,06	74,6
K ↓ [3,7 – 5,8 mEq/l]	11 (23,9%)* <sup>1</sup>	34 (73,9%)* <sup>1</sup>	46 (74,2%)* <sup>2</sup>	16 (25,8%)* <sup>2</sup>	2,8	3,5	3,23	0,25
K ↑ [3,7 – 5,8 mEq/l]	1 (2,2%)* <sup>1</sup>				8,5	8,5	8,5	0
P ↑ [3,4 – 8,5 mg/dl]	3 (6,5%)* <sup>1</sup>	37 (80,4%)* <sup>1</sup>	46 (74,2%)* <sup>2</sup>	16 (25,8%)* <sup>2</sup>	11,1	14,2	12,57	1,56
P ↓ [3,4 – 8,5 mg/dl]	6 (13,0%)* <sup>1</sup>				2,3	3,3	2,9	0,34
BUN ↑ [10 – 30 mg/dL]	15 (34,9%)* <sup>1</sup>	27 (62,8%)* <sup>1</sup>	43 (69,4%)* <sup>2</sup>	19 (25,8%)* <sup>2</sup>	31	119	43,57	21,63
BUN ↓ [10 – 30 mg/dL]	1 (2,3%)* <sup>1</sup>				0,5	0,5	0,5	0
Creat ↑ [0,8 – 1,6 mg/dL]	3 (6,5%)* <sup>1</sup>	43 (93,5%)* <sup>1</sup>	46 (74,2%)* <sup>2</sup>	16 (25,8%)* <sup>2</sup>	1,8	3,1	2,33	0,681

**Legenda:** Dp – Desvio padrão; Min – Mínimo; Máx – Máximo; ALT – Alanina aminotransferase; FAS – Fosfatase alcalina sérica; K – Potássio; P – Fósforo; BUN - Ureia; Creat – Creatinina

\*<sup>1</sup> Percentagem relativa ao total dos gatos que apresenta informação para o parâmetro em estudo.

\*<sup>2</sup> Percentagem relativa ao total da amostra em estudo (62 gatos).

#### 2.4.4 Medições de pressão arterial e tratamento instituído

O aumento da pressão arterial sistólica verificou-se em 14 (45,2%) dos 31 gatos sujeitos a esta medição. Nos restantes 31 gatos, não foi possível recolher informação relativa a este parâmetro nas fichas clínicas. Os resultados da análise da medição da PAS encontram-se na Tabela 12 e o intervalo de valores de PAS encontram-se na Tabela 13 (Anexo 5).

**Tabela 12:** Resultado da medição da pressão arterial sistólica (em mmHg)

Parâmetro	Valor de referência	N (%)			Min	Máx	Média	Dp
		Sujeitos a medição	Com alteração	Sem alteração				
PAS (mmHg)	>160	31 (50%)* <sup>1</sup>	14 (45,2%)* <sup>2</sup>	17 (54,8%)* <sup>2</sup>	165	210	179,1	14,047

**Legenda:** Dp – Desvio padrão; Min – Mínimo; Máx – Máximo; PAS – Pressão Arterial Sistólica

\*<sup>1</sup> Percentagem relativa ao total da amostra (62 gatos). \*<sup>2</sup> Percentagem relativa aos 31 animais sujeitos a medição da pressão arterial sistólica.

Relativamente ao diagnóstico de hipertensão, dos gatos considerados hipertensos (n=14), 50% (n=7) foram diagnosticados aquando do diagnóstico de hipertiroidismo, 28,6% (n=4) foram diagnosticados antes e 21,4% (n=3) desenvolveram hipertensão após o diagnóstico da doença endócrina. Dos 3 gatos que desenvolveram hipertensão no decorrer do estudo, a pressão arterial aumentou para valores acima do considerado fisiológico após, em média, 6,6 meses, num intervalo de 1 a 12 meses.

Apenas 3 gatos não foram submetidos a tratamento para hipertensão arterial. Os restantes (78,6%, n=11) iniciaram medicação com amlodipina em comprimidos.

## 2.5 Terapêutica instituída

Após diagnóstico definitivo de hipertiroidismo, 90,3% (n=56) dos gatos iniciaram terapêutica farmacológica com recurso ao metimazol sob a forma de comprimidos revestidos e 9,7% (n=6) recorreram ao metimazol em suspensão oral (tiamazol). Dos gatos que inicialmente foram sujeitos a terapêutica com metimazol em comprimidos, 5 deles (8,9%) passaram a ser tratados com metimazol em suspensão oral por dificuldade de administração de comprimidos *per os* por parte dos tutores e por ser mais fácil proceder ao ajuste de dose com este tipo de apresentação medicamentosa; 1 dos gatos (1,8%) passou para terapêutica dietética pela dificuldade de administração de comprimidos e por vômito após toma; e num dos casos (1,8%) os tutores optaram pelo tratamento com iodo radioativo em Madrid, 5 meses após diagnóstico e início de tratamento com terapêutica farmacológica.

As doses iniciais de metimazol variaram consoante os casos, tendo sido implementada com mais frequência a dose de 2,5 mg SID (48,2%, n=27) e 2,5 mg BID (37,5%, n=21) (Tabela 14, Anexo 6).

Relativamente ao metimazol sob a forma de suspensão oral, as doses iniciais para tratamento dos 6 gatos que foram submetidos a tratamento com este fármaco também variaram consoante os casos, sendo que a dose de 1,25 mg SID (33,3%, n=2) e 2,5 mg SID (33,3%, n=2) foram as mais utilizadas (Tabela 15, Anexo 6). Dos 5 gatos que interromperam a terapêutica em comprimidos e iniciaram a suspensão oral, as doses também variaram consoante os casos.

Um dos gatos desenvolveu leucopénia e linfopénia durante o tratamento com metimazol em comprimidos (2,5 mg SID), tendo interrompido a terapêutica durante 7 dias, retomando o tratamento com suspensão oral após esse intervalo de tempo. Outro gato interrompeu a terapêutica com metimazol em comprimidos por 15 dias por ter desenvolvido hipotireoidismo transitório, tendo novamente retomado o tratamento com o mesmo fármaco.

## 2.6 Ganho de peso após instituição do tratamento

O peso dos gatos no momento do diagnóstico foi analisado para o total da amostra, mas apenas em 55 dos mesmos no momento da conclusão deste estudo. Os valores dos pesos nos dois momentos e o resultado do teste dos postos sinalizados de Wilcoxon encontram-se descritos, detalhadamente, na Tabela 16.

**Tabela 16:** Registo do peso dos gatos (em quilogramas) no momento do diagnóstico de hipertireoidismo e no momento de conclusão do estudo.

Peso dos gatos (kg)	N	%	Mín	Máx	Média	Dp	Teste postos sinalizados de Wilcoxon
Ao diagnóstico	62	100	1,630	7,200	3,693	1,204	p=0,019
Ao longo do estudo	55	88,7	1,191	7,570	3,781	1,178	Z=-2,339

**Legenda:** Dp – Desvio padrão; Min – Mínimo; Máx – Máximo

Dos 55 gatos em que foi possível realizar um registo dos pesos no momento da conclusão do estudo, 36 (65,5%) deles revelaram um aumento de peso, 4 (7,3%) mantiveram um registo de peso igual ao do momento do diagnóstico e 15 (27,3%) apresentaram um registo de peso corporal abaixo do registado no primeiro momento.

## 2.7 Presença de doenças concomitantes antes, no momento e depois do diagnóstico de hipertireoidismo

Para além do hipertireoidismo, 36 gatos (58,1%) apresentaram doenças não tiroideias concomitantes. Destes, 9 (14,5%) foram diagnosticados com outras doenças antes do diagnóstico de hipertireoidismo, 10 (16,1%) no momento do diagnóstico de hipertireoidismo e 10 (16,1%) depois. 7 animais apresentaram doenças concomitantes em dois momentos diferentes relativamente ao diagnóstico da doença endócrina, nomeadamente, 4 antes e depois, 1 gato antes e no momento e 2 gatos no momento e depois do diagnóstico de hipertireoidismo, como se ilustra na tabela 17.

**Tabela 17:** Presença de doenças concomitantes relativamente ao momento do diagnóstico de hipertiroidismo

<b>Presença de doenças concomitantes (relativamente ao momento do diagnóstico de hipertiroidismo)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Antes	9	25 <sup>*1</sup>
No momento	10	27,8 <sup>*1</sup>
Depois	10	27,8 <sup>*1</sup>
Antes e depois	4	11,1 <sup>*1</sup>
Antes e no momento	1	2,8 <sup>*1</sup>
No momento e depois	2	5,6 <sup>*1</sup>
Total	36	58,1 <sup>*2</sup>

<sup>\*1</sup> Percentagem relativa aos 36 gatos com doenças não tiroideias concomitantes.

<sup>\*2</sup> Percentagem relativa ao total da amostra (62 gatos).

Das doenças mais observadas nos diferentes momentos, previamente ao hipertiroidismo foram diagnosticadas doença renal crónica, hipertensão, enteropatia crónica e pancreatite crónica. Menos frequentemente foi diagnosticado FIV e colangite.

Na mesma altura em que foi diagnosticado hipertiroidismo, foram também diagnosticadas outras doenças como hipertensão e alterações cardíacas, com maior frequência. Menos frequentemente foram diagnosticadas enteropatia crónica, neoplasias e hidronefrose.

Posteriormente ao diagnóstico de hipertiroidismo foram diagnosticadas com maior frequência hipertensão e neoplasias. Menos frequentemente, alterações cardíacas, DRC, pancreatite crónica e colangio hepatite.

Apenas dois gatos com doença renal crónica apresentaram azotémia no momento do diagnóstico de hipertiroidismo. Três gatos eram hipertensos e tinham, concomitantemente, doença renal crónica. Um deles, no momento do diagnóstico de hipertiroidismo já havia sido diagnosticado com hipertensão e veio a desenvolver DRC, 4 anos após o diagnóstico de hipertiroidismo. Outro, no momento do diagnóstico de hipertiroidismo, já havia sido diagnosticado, 5 meses antes, com DRC e hipertensão. Outro gato, no momento do diagnóstico de hipertiroidismo demonstrou ser hipertenso e já havia sido diagnosticado com DRC anteriormente. A tabela 18 descreve as doenças concomitantes com o hipertiroidismo na amostra.

**Tabela 18:** Descrição das doenças concomitantes mais frequentes diagnosticadas antes, no momento e depois do diagnóstico de hipertiroidismo

<b>Momento do diagnóstico</b>	<b>Doenças concomitantes mais frequentes</b>	<b>N</b>
<b>Antes do diagnóstico de hipertiroidismo</b>	DRC	5
	Hipertensão	3
	Enteropatia crónica	3
	Pancreatite crónica	3
	Alterações cardíacas (CMH e sopro cardíaco)	3
	Colangite	1
	FIV	1
<b>No momento do diagnóstico de hipertiroidismo</b>	Hipertensão	7
	Alterações cardíacas (sopro cardíaco, dilatação câmaras cardíacas, CMH)	6
	Neoplasias (linfoma intestinal, metástases pulmonares de carcinoma mamário, massas no tórax de outra origem)	3
	Enteropatia crónica	2
	Hidronefrose	1
<b>Depois do diagnóstico de hipertiroidismo</b>	Hipertensão	5
	Neoplasias (carcinoma mamário, carcinoma nasal, mastocitoma, tumor pancreático, linfoma intestinal)	5
	Alterações cardíacas (sopro cardíaco e CMH)	3
	DRC	2
	Pancreatite crónica	1
	Colangio-hepatite	1

## 2.8 Análise de sobrevivência

Relativamente à análise de sobrevivência desta amostra, 45 gatos (72,6%) mantiveram-se vivos e 17 morreram (27,4%) até ao final do estudo. Dos gatos que morreram, 12 foram sujeitos a eutanásia e 5 faleceram por morte natural.

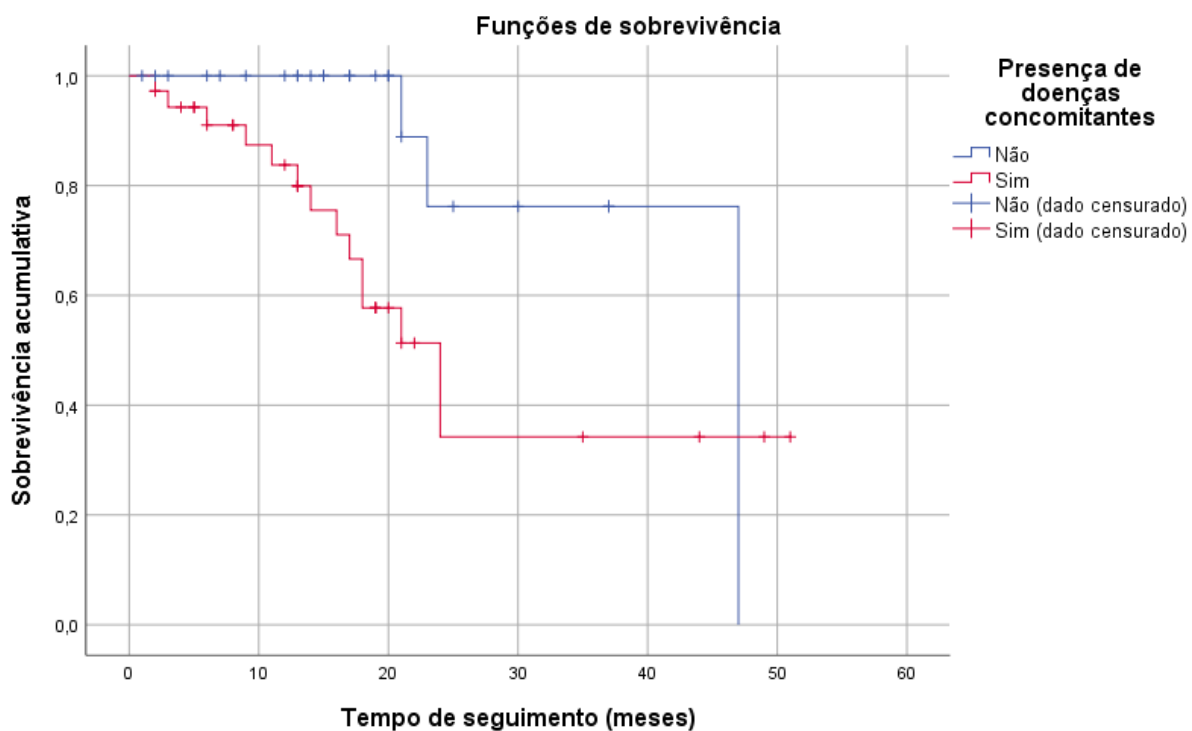
As causas de morte mais frequentes dizem respeito a doença renal crónica e neoplasias (linfoma, massas no tórax, metástases pulmonares de carcinoma mamário). Um dos gatos cuja causa de morte foi DRC encontrava-se estadiado como grau IV segundo a IRIS, tendo desenvolvido esta doença 8 meses após o diagnóstico de hipertiroidismo, e outro havia sido



diagnosticado com DRC 31 meses antes do diagnóstico de hipertireoidismo, tendo apresentado azotemia. Outros gatos faleceram devido a doença cardíaca, tromboembolismo de origem não cardíaca, deterioração do estado geral ou crise tioróxica.

O Gráfico 1 representa a curva de Kaplan Meier para análise da sobrevivência dos gatos consoante a presença ou não de doenças concomitantes. O resultado do teste de Log Rank pode ser encontrado no Anexo 7 (Tabela 19).

**Gráfico 1:** Curva de sobrevivência de Kaplan Meier para gatos hipertiroideus com e sem doenças concomitantes tendo em conta o tempo de seguimento (meses).



### 3. Discussão

Este estudo contempla apenas um grupo de gatos doentes, não tendo sido utilizado um grupo de gatos saudáveis como grupo controlo. Deste modo, não foi possível obter resultados no que diz respeito à predisposição para o desenvolvimento da doença relativamente à idade, género, raça, estado reprodutivo, estilo de vida, hábitos alimentares e plano de vacinação e desparasitação.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, tal como previsto, não foi possível recolher toda a informação relevante relativa à doença no que diz respeito às variáveis em análise, pelo que as percentagens de ocorrência de determinadas alterações podem não corresponder à realidade da amostra aqui estudada.

Apesar de existirem mais fêmeas do que machos, não foi possível verificar estatisticamente se existe predisposição de género pela razão acima referida. A maioria dos gatos era esterilizada, o que propõe que possa existir uma relação entre as hormonas sexuais e o hipertireoidismo, tal como Namba *et al.* (2014) descrevem, ou pelo simples facto de a maioria dos gatos que se apresentou à consulta ser esterilizada.

A média das idades desta amostra foi de cerca de 14 anos, encontrando-se dentro do intervalo da média de idades [12 aos 15 anos] descrita por vários autores, assim como o intervalo de idades dos 7 aos 20 anos (Bree *et al.*, 2018; Kohler *et al.*, 2016; McLean *et al.*, 2017). Apenas um gato tinha 7 anos (1,6%), valor que se aproxima dos menos de 5% de gatos com idade inferior a 8 anos descritos por Nelson (2013). Mais de 90% dos gatos pertencentes a esta amostra são idosos ou geriátricos, ou seja, com mais de 11 anos de idade, o que coincide com os resultados obtidos por Broussard *et al.* (1995), Namba *et al.* (2014) e Peterson *et al.* (1983). Os resultados revelam que não existe uma diferença estatisticamente significativa na média das idades com que machos e fêmeas são diagnosticados com a doença ( $p=0,438$ ).

Relativamente à raça, a maioria dos gatos eram domésticos de pelo curto, resultado este que é corroborado por estudos realizados anteriormente (Bree *et al.*, 2018; Faria *et al.*, 2013; Kohler *et al.*, 2016; O'Neill *et al.*, 2014) que referem que gatos sem raça definida são os mais afetados pela doença. A maioria da população de felídeos domésticos que se apresentou à consulta eram domésticos de pelo curto, daí a maior percentagem desta raça em termos de diagnóstico da doença, tal como refere Faria *et al.* (2013).

Verificou-se que a maioria dos gatos apresentou um estilo de vida unicamente interior. Estes resultados vão ao encontro do já descrito em estudos realizados por Scarlett *et al.* (1988), Gójska-Zygner *et al.* (2014) e Bree *et al.* (2018) quanto ao estilo de vida, que referem que gatos que vivam exclusivamente dentro de casa se encontram mais expostos a poluentes presentes no ambiente que funcionam como tóxicos da tiróide, nomeadamente, PBDEs e PCBs.

No que diz respeito aos hábitos alimentares, vacinação e desparasitação, apenas parte da amostra apresentou esta informação disponível na ficha clínica. A maioria apresentou uma alimentação mista composta por ração seca e alimento húmido. Estes resultados vão ao encontro da bibliografia, na qual está descrita a existência de uma relação entre a proporção de alimento húmido na dieta e o aumento do risco de desenvolvimento da doença (Edinboro *et al.*, 2004b; Olczak *et al.*, 2005; McLean *et al.*, 2017). Uma alimentação exclusivamente à base de alimento húmido foi pouco frequente neste estudo. Em 19,4% (n=12) dos casos não foi possível recolher dados relativamente aos hábitos alimentares. Em relação aos gatos que se alimentam exclusivamente de alimento húmido não foi possível determinar se o fazem desde sempre ou apenas a partir de determinada altura das suas vidas. Também não foi possível discriminar qual a marca, os sabores e o tipo de apresentação (latas ou saquetas) do alimento húmidos neste estudo.

Dos gatos com informação disponível relativamente à desparasitação (n=28), a maioria apresentou a desparasitação em dia (71,4%). O uso de antiparasitários é descrito por Scarlett *et al.* (1988) e Olczak *et al.* (2005) como um fator de risco importante no desenvolvimento de hipertiroidismo felino, o que corrobora os resultados apresentados neste estudo, visto que a maioria dos gatos eram desparasitados, apesar de não ser possível afirmar que haja uma predisposição destes gatos para desenvolverem hipertiroidismo. À semelhança do que se verificou para a desparasitação, a maioria dos gatos com informação relativa à vacinação apresentaram um plano vacinal atualizado (61,3%).

Relativamente aos estímulos iatrotrópicos e alterações ao exame físico encontradas nesta amostra, os mais frequentes foram vômito, polifagia e perda de peso, o que vai ao encontro de estudos já realizados por Broussard *et al.* (1995), Feldman & Nelson (2000) e Mooney & Peterson (2004). Qualquer gato com mais de 10 anos de idade que se apresente à consulta com história de perda de peso e aumento de apetite deve realizar exames complementares no sentido de descartar hipertiroidismo (Gunn-Moore, 2005). A perda de peso pode ocorrer em cerca de 60%-94% dos gatos, como descrevem Feldman & Nelson (2000) Mooney & Peterson (2004), Namba *et al.* (2014), Graves (2017) e Watson *et al.* (2018), pelo que os resultados deste estudo (69,4%) se enquadram nesse intervalo de valores. Apesar do número elevado de gatos que apresentam perda de peso, apenas 3,2% foram avaliados como caquéticos pelo médico veterinário, pelo facto desta alteração se instalar numa fase mais avançada da doença (Volckaert *et al.*, 2016). A polifagia ocorreu em cerca de metade dos casos quando comparado com o que descrevem Feldman & Nelson (2000), Gunn-Moore (2005) e Mooney & Peterson (2004). Ainda que existam inúmeros diagnósticos diferenciais para vômito e diarreia, estes dois sinais clínicos estão muito associados ao hipertiroidismo (Bree *et al.*, 2018; Mooney & Peterson, 2004). Neste estudo, estas duas alterações também se observaram com alguma frequência (58,1% e 22,6%, respetivamente).

A poliúria e a polidipsia são encontradas em menos de metade dos gatos hipertiroideos (Broussard *et al.*, 1995; Feldman & Nelson, 2000; Graves, 2017; Mooney & Peterson, 2004), o que coincide com os resultados observados neste estudo (25,8%).

Muitos tutores notam que os seus gatos vocalizam mais que o habitual e parecem desorientados (Feldman e Nelson, 2000; Mooney & Peterson, 2012), alterações que se observaram em 22,6% dos casos. Estes sinais demonstram alterações cognitivas, provavelmente devido à idade avançada que muitos destes pacientes apresentam no momento do diagnóstico de hipertiroidismo. A hiperatividade foi referida pelos tutores em 11,3% dos casos e notória em consulta em 3,2%, derivada, provavelmente, da hipertensão que provoca uma intolerância ao stress, tal como descrevem Mooney & Peterson (2004). No entanto, estes autores referem percentagens mais elevadas no que diz respeito a esta alteração (cerca de 56%).

A fraqueza, letargia e perda de apetite observaram-se em menos de 5% dos casos neste estudo, o que difere de estudos realizados por Feldman & Nelson (2000) e Mooney & Peterson (2004), pois estas alterações ocorrem, tal como a caquexia, num estado mais avançado da doença (Volckaert *et al.*, 2016). Para além disso, muitos gatos apresentam fases de perda de apetite alternadas com períodos de polifagia, devido à existência de doenças não tiroideias concomitantes, tal como descrevem Faria *et al.* (2013), Mooney & Peterson (2004) e Peterson (2006). A fraqueza muscular pode ser justificada por uma hipocaliémia induzida pelo hipertiroidismo, notória devido à ventroflexão do pescoço (Mooney & Peterson, 2004) presente em cerca de 3% dos gatos deste estudo, valor ligeiramente mais elevado comparativamente ao descrito por Mooney & Peterson (2004), que referem uma ocorrência de hipocaliémia em menos de 1% dos hipertiroideos.

Apesar de Feldman & Nelson (2000) e Mooney (2010) afirmarem que as alterações dermatológicas são cada vez menos encontradas em gatos hipertiroideos, a alopecia, onicogribose e pelo em mau estado foram três das alterações mais encontradas em exame físico, tendo sido registadas em mais de 20% dos animais, o que coincide com o que descrevem Broussard *et al.* (1995) e Mooney & Peterson (2004). A desidratação foi diagnosticada em consulta em 24% dos gatos, não sendo claro se corresponde a uma desidratação verdadeira - visto que nem todos os gatos apresentaram um hematócrito compatível com desidratação (aumento das proteínas totais), nem alterações ao exame físico que o justificassem (afundamento do globo ocular, aumento do tempo de repleção capilar, mucosas secas, prega de pele persistente) - ou a perda de elasticidade da pele decorrente da doença, muitas vezes confundida com desidratação (Graves, 2017).

A dispneia e taquipneia foram registadas em consulta em cerca de 7% dos casos, valor que se assemelha ao descrito por Broussard *et al.* (1995). Estes sinais são despoletados, geralmente, por eventos que causem grande ansiedade, como é o caso de manipulação pelo

médico veterinário ou pela própria permanência em ambiente hospitalar (Feldman & Nelson, 2000; Scott-Moncreiff, 2015a).

As alterações cardíacas como sopro cardíaco, ritmo de galope e taquicardia foram encontradas em menos de 15% dos casos neste estudo, o que difere em grande parte dos estudos já realizados por Graves (2017) e Mooney & Peterson (2004), que descrevem uma ocorrência destas alterações entre 30% a 60% dos casos.

As alterações oculares, nomeadamente, descolamento da retina e presença de vasos oculares tortuosos foram observadas em cerca de 3% (n=2) dos gatos do total da amostra, derivados da hipertensão que se encontra muitas vezes associada ao hipertiroidismo. Se considerarmos apenas os gatos diagnosticados com hipertensão antes e no momento do diagnóstico de hipertiroidismo (n=11), estes dois gatos que apresentam alterações oculares correspondem a 18,2% dos casos, valor este que se encontra abaixo dos cerca de 41% descritos por Jepson *et al.* (2007), Reusch *et al.* (2010) e Richards *et al.* (2005). No entanto, estes autores referem também que tais alterações ocorrem quando os valores de PAS excedem os >180mmHg. Os dois gatos que apresentaram lesões oculares tanto ao nível dos vasos como ao nível da retina apresentaram, respetivamente, valores de pressão arterial sistólica na ordem dos 180 e dos 195 mmHg, o que vai ao encontro do descrito pelos autores anteriormente referidos.

Apenas 31 gatos do total da amostra em estudo apresentaram informação relativa à medição da PAS em consulta, tanto no momento do diagnóstico de hipertiroidismo, como para os momentos anteriores ou posteriores ao mesmo. Os restantes animais sem esta informação disponível podem ter sido, eventualmente, alvo de medição da PAS não tendo sido registado o seu valor. Destes gatos sujeitos a medição, 14 apresentaram valores compatíveis com hipertensão sistémica, correspondendo a 45,2% do total dos 31 gatos com informação disponível para este parâmetro.

Tal como referem Henik *et al.* (2008), Reusch *et al.* (2010), Richards *et al.* (2005) e Taylor *et al.* (2017), a hipertensão sistémica pode ocorrer secundariamente ao hipertiroidismo, sendo esta uma das causas mais comuns de hipertensão em felinos. Neste estudo, não só a hipertensão foi diagnosticada simultaneamente ao diagnóstico de hipertiroidismo e no decorrer do tratamento do mesmo, como já havia sido diagnosticada antes da doença endócrina. Morrow *et al.* (2009) referem que a hipertensão pode ocorrer em 12,9% dos casos na altura do diagnóstico de hipertiroidismo, valor este que se encontra abaixo do resultado obtido neste estudo, em que 50% (n=7) dos gatos tendo sido classificados como hipertensos, foram diagnosticados com hipertensão aquando do diagnóstico da doença endócrina. Um dos motivos para este facto pode dever-se ao reduzido número de gatos que foi sujeito à medição da pressão arterial com resultado positivo para aumento da pressão arterial sistólica. No que diz respeito à hipertensão que se vem a desenvolver no decorrer do tratamento para hipertiroidismo, esta pode ocorrer em 22,8% dos gatos (Jepson *et al.*, 2007), valor este que

se assemelha ao resultado encontrado neste estudo (21,4%, n=3). Estes mesmos autores referem que esta alteração se desenvolve, aproximadamente, até 5 meses após início de tratamento, o que vai ao encontro do resultado obtido neste estudo (6,6 meses).

Os resultados revelam que um gato apresentou DRC e hipertensão concomitantes antes do diagnóstico de hipertireoidismo. Neste caso, a hipertensão deve-se, mais provavelmente, à doença renal. Outro gato foi diagnosticado com DRC anteriormente ao estudo e revelou ser hipertenso no momento do diagnóstico de hipertireoidismo, sendo que a hipertensão, neste caso, pode ser consequência tanto da doença renal como o hipertireoidismo. Por último, um gato revelou ser hipertenso antes do diagnóstico de hipertireoidismo, tendo desenvolvido DRC após o diagnóstico da doença endócrina, o que demonstra que neste caso hipertensão não teve origem nem na DRC nem no hipertireoidismo.

Tendo em conta o risco de lesão em órgãos alvo decorrente da hipertensão, segundo Brown *et al.* (2007) e Brown (2016), 8 gatos com valores de pressão arterial sistólica entre 160 e 170 mmHg encontravam-se em risco médio a moderado de lesão e 6 gatos com valores de PAS na ordem dos  $\geq 180$  mmHg encontravam-se em risco grave de desenvolver lesões em outros órgãos.

A amlodipina foi o fármaco de primeira escolha para tratamento de hipertensão na maioria dos gatos, o que vai ao encontro do descrito por Henik *et al.* (2008), Taylor *et al.* (2017) e Tissier *et al.* (2005). Não foi possível comparar os valores de pressão arterial sistólica antes e após estabilização com recurso a amlodipina, pelo facto das medições em consulta não terem sido realizadas de modo consistente para todos os gatos.

Apesar do número reduzido de gatos em que foi possível retirar informação relativamente à palpação da tiróide, a deteção de alterações ao nível da glândula para este grupo, nomeadamente nódulos, ocorreu maioritariamente apenas num lobo (87,1%), ou seja, unilateralmente, o que vai ao encontro de estudos já realizados que referem que, em mais de 50% dos casos de deteção de nódulos na tiróide, estes ocorrem unilateralmente, tal como descreve Bree *et al.* (2018). Nos seus estudos, Mooney & Peterson (2004) e Peterson (2013) referem existir uma deficiente técnica por parte dos médicos veterinários no que diz respeito à palpação da tiróide, tanto pelo facto de não realizarem a palpação, como pelo facto de, por vezes, nódulos de grandes dimensões poderem migrar ventralmente e deixarem de ser palpáveis na região cervical. Neste caso, não foi claro se a palpação não foi realizada, se efetivamente foi realizada, não tendo sido encontrados nódulos, ou se não foram detetadas alterações dignas de serem registadas.

Após instituição do tratamento para o hipertireoidismo com recurso a fármacos antitiroideos, neste caso, metimazol, o estado eutiroideu atinge-se normalmente ao fim de 2 a 3 semanas, momento no qual a T4 deve ser monitorizada, ou seja, o momento da primeira reavaliação (Daminet *et al.*, 2014; Feldman & Nelson, 2000). Na generalidade, todos os tutores foram aconselhados a apresentarem-se numa consulta de reavaliação ao fim de 3 a 4 semanas após

início de tratamento, salvo algumas exceções, em que foi preconizada a marcação de uma consulta de controlo 1 a 2 semana após instituição da terapêutica. Apenas 20 gatos atingiram o estado eutiroides no tempo previsto (entre 1 a 4 semanas). Para os restantes, este intervalo de tempo foi mais longo, pelo facto de os tutores demonstrarem pouca complacência no que diz respeito à dose e frequência de administração dos fármacos.

O motivo pelo qual o registo dos valores de T4 total sérica no momento do estabelecimento do eutiroidismo não foi possível em 20 animais, prende-se no facto de 25% (n=5) dos tutores falharem a medicação prescrita pelo Médico Veterinário relativamente à dosagem e frequência de administração e, cerca de 20% (n=4) dos tutores não comparecerem às consultas de reavaliação da doença, levando a que os animais não tivessem atingido o estado eutiroides no decorrer deste estudo. Relativamente aos restantes, 10 animais faleceram no decorrer do estudo e 1 gato deixou de ser seguido no Hospital por ter voltado para o médico veterinário que o acompanhava (gato que veio referenciado por outro colega). A falta de complacência dos tutores para administração correta da medicação oral e na presença às consultas de controlo da doença são uma realidade nos dias de correm, situação esta que foge ao controlo do médico veterinário.

Foi apenas possível registar os valores de hemograma em 36 dos 62 gatos em estudo para todos os parâmetros, exceto para os monócitos e neutrófilos, parâmetros para os quais foi possível o registo em 40 gatos. Nos restantes, não havia registo na ficha clínica de realização de hemograma/leucograma. Deste modo, a percentagem de ocorrência de cada parâmetro pode não corresponder à realidade da amostra em estudo.

Tal como descrito por Broussard *et al.* (1995), Graves (2017), Mooney & Peterson (2004) e Scott-Moncrieff (2015a), o hipertiroidismo pode dar origem a eritrocitose ligeira a moderada com aumento do hematócrito e, em alguns casos, macrocitose, devido a uma estimulação  $\beta$ -adrenérgica da linha eritróide mediada pelas hormonas da tiróide e devido a um aumento na produção de eritropoetina consequente ao aumento do consumo de oxigénio, devido ao estado hipermetabólico. Os resultados obtidos neste estudo vão ao encontro da bibliografia descrita, visto que se observou eritrocitose e aumento do hematócrito em 27,8% (n=10) e 22,2% (n=8) dos casos, respetivamente, apesar da frequência ter sido mais baixa comparativamente a esses estudos, que referem uma ocorrência destas alterações em 50% dos casos. Relativamente à macrocitose, que pode ocorrer em 20% dos casos, este estudo revelou a ocorrência de macrocitose em apenas 1 gato (2,8%), estando este valor abaixo do descrito na bibliografia. A microcitose, por sua vez, revelou-se mais frequente (n=12; 33,3%). Scott-Moncrieff (2015a) descreve que, por vezes, pode também ser observada anemia associada a um estado mais avançado do hipertiroidismo, por falta de resposta da medula óssea. Neste caso, nenhum animal deste estudo com informação relativa a análises hematológicas apresentou esta alteração.

Um gato apresentou um leucograma de stress associado à doença, devido ao aumento das catecolaminas em circulação, como descrito por Broussard *et al.* (1995), Chastain (2004), Graves (2017), Greco & Stabenfeldt (2004) e Mooney & Peterson (2004), caracterizado por leucocitose, linfopenia, monocitose e neutrofilia, apesar de não ter apresentado eosinopenia. O aumento dos eosinófilos e linfócitos são alterações pouco comuns nesta doença (Mooney & Peterson, 2004), tendo ocorrido eosinofilia em apenas 5,6% dos casos e nenhum deles apresentou linfocitose, o que corresponde ao já descrito na bibliografia.

O registo dos resultados do perfil bioquímico no momento do diagnóstico de hipertiroidismo foi apenas possível em 46 animais para todos os parâmetros, à exceção da ureia, em que apenas foi possível em 43 gatos, visto que, nos restantes não havia registo na ficha clínica relativamente à realização desta análise. Deste modo, e à semelhança do que aconteceu para o hemograma e leucograma, a percentagem de ocorrência de cada alteração pode não corresponder à realidade da população em estudo.

As alterações em termos bioquímicos observados nesta amostra foram o aumento das enzimas hepáticas, nomeadamente, ALT e FAS, não por dano hepático, mas provavelmente por stress metabólico hepático ou toxicidade direta das hormonas tiroideias no fígado, tal como Graves (2017) descreve. No entanto, o aumento da ALT e FAS em 52,2% e 34,8% dos casos, respetivamente, encontra-se muito abaixo dos 80% e 50% dos casos descritos por Chastain (2004), Graves (2017) e Greco & Stabenfeldt (2004), respetivamente.

Foi também possível observar hiperfosfatémia ainda que menos frequentemente pelo descrito por Barber & Elliott (1996), Mooney (2010) e Peterson *et al.* (1983) que referem a ocorrência desta alteração em cerca de 20% a 43% dos casos, resultados díspares dos encontrados neste estudo (6,5%). A hipofosfatémia apresentou uma ocorrência mais elevada (13%).

Outra das alterações verificadas neste estudo diz respeito à hipercaliémia ou hipocaliémia. As diminuições das concentrações de potássio são comuns no decorrer do hipertiroidismo (Mooney & Peterson, 2004) e podem dever-se ao vômito, à diarreia e à poliúria (Nemzek *et al.*, 1994). Neste estudo a hipocaliémia ocorreu em 23,9% (n=11) dos casos. A hipercaliémia foi registada em apenas um animal.

Apesar de ser uma alteração que pode ocorrer em gatos hipertiroideus (Barber & Elliott, 1996) não se observou hipocalcémia em nenhum dos casos.

Tal como Williams *et al.* (2010) descrevem, a azotémia está presente em cerca de 10% dos gatos no momento do diagnóstico de hipertiroidismo. Neste estudo, o aumento da ureia e da creatinina plasmáticas verificou-se em 34,9% e 6,5% dos casos, respetivamente, valores estes que se mostram ser ligeiramente díspares da bibliografia relativamente ao aumento da ureia. A diminuição da ureia encontrou-se em apenas um gato.

Relacionando doença renal crónica com azotémia, neste estudo, apenas dois gatos mostraram ter DRC e azotémia concomitantes ao diagnóstico de hipertiroidismo. É sabido que o hipertiroidismo complica o diagnóstico de doença renal crónica pelo facto do aumento da



concentração de hormonas da tiróide em circulação fazer aumentar a taxa de filtração glomerular e diminuir a massa muscular, com diminuição da ureia e creatinina plasmáticas (Becker *et al.*, 2000; Van Hoek & Daminet, 2009; Vaske *et al.*, 2016). Deste modo, justifica-se a presença de doença renal crónica já diagnosticada sem presença de aumento da ureia e creatinina nas análises bioquímicas. Por outro lado, outros gatos apresentaram azotémia sem terem história de DRC diagnosticada anteriormente. Nestes casos poderíamos estar perante gatos em que a doença renal crónica ainda não tivesse sido diagnosticada por se apresentar ainda numa fase inicial do seu desenvolvimento.

A presença de azotémia no momento do diagnóstico de hipertiroidismo é um fator de previsão de sobrevivência, pois esta faz diminuir a sobrevida dos gatos em cerca de 3 vezes, tal como descrevem Milner *et al.* (2006) e Williams *et al.* (2010b).

Não foi possível comparar os resultados de hemograma/leucograma e bioquímicas após início do tratamento para o hipertiroidismo visto que a realização das análises hematológicas não foi consistente para todos os gatos no decorrer do estudo.

Os fármacos antitiroideos são a forma de tratamento reversível de primeira escolha para tratamento de hipertiroidismo a longo prazo (Peterson *et al.*, 1988). Neste estudo, o metimazol sob a forma de comprimidos revestidos e o metimazol em suspensão oral foram a primeira escolha para o início de tratamento do hipertiroidismo na totalidade dos casos. A dose prescrita de metimazol na maioria dos casos (48,2%) foi de 2,5 mg SID. Este resultado difere dos 2,5 mg BID, dose preconizada pela maioria dos autores (Graves, 2017; Trepanier, 2006; Trepanier *et al.*, 2003) por haver evidência de ser mais eficaz (Trepanier *et al.*, 2003). Uma possível justificação para este facto prende-se com a facilidade de administração de fármacos apenas uma vez por dia por parte dos tutores, tendo em conta as horas que estes passam fora de casa.

Por se tratar da espécie felina, a administração de comprimidos por via oral nem sempre é fácil para a maioria dos tutores. Por este motivo, em alguns casos a terapêutica com recurso a comprimidos foi alterada para a apresentação sob forma de suspensão oral ou terapêutica dietética. O tratamento com recurso a dieta restrita em iodo e com metimazol em suspensão oral é benéfica nos casos em que a administração de comprimidos *per os* seja difícil por parte dos tutores e em casos de animais menos tolerantes a esta via de administração. Outra vantagem da suspensão oral reside no facto de ser mais simples a dosagem (utilização de seringa doseadora).

Apenas um animal foi sujeito a tratamento com recurso a iodo radioativo por opção dos tutores. O reduzido número de casos em que os tutores recorreram a esta forma de tratamento pode dever-se ao facto deste ser dispendioso e não estar disponível em Portugal (Trepanier, 2006; Carney *et al.*, 2016). Nenhum animal foi sujeito a tratamento cirúrgico com recurso a tiroidectomia, tendo em conta a idade avançada de alguns gatos e os riscos anestésicos

associados à cirurgia. Esta forma de tratamento também apresenta a desvantagem de ser mais dispendiosa, o que levou os tutores a optarem por outras formas de tratamento.

Efeitos secundários ao tratamento com metimazol, nomeadamente diminuição da linha branca, verificaram-se em apenas um animal, tendo os sinais laboratoriais retomado os valores de referência em 7 dias, tal como descrito por Peterson *et al.* (1988). A presença de uma concentração de T4 total abaixo do intervalo de referência compatível com hipotireoidismo iatrogénico verificou-se apenas num gato. Nestas situações, recomenda-se a diminuição da dose do fármaco (Aldridge *et al.*, 2015), mas neste caso a terapêutica foi interrompida por 15 dias para reversão do hipotireoidismo, tendo sido retomada posteriormente.

O registo dos pesos dos gatos no momento do diagnóstico de hipertireoidismo foi realizado para toda a amostra. No segundo momento (conclusão do estudo), os pesos dos animais foram registados independentemente dos gatos terem ou não atingido o estado eutiroides, tendo sido apenas possível para 88,7% (n=55) dos mesmos no momento da conclusão do estudo. Com efeito, existiram 7 gatos dos quais não foi possível o registo dos seus pesos, um deles retornou ao Médico Veterinário que referenciou o caso e os restantes faleceram sem terem realizado uma consulta de reavaliação ou não compareceram à consulta de controlo da doença.

Os resultados demonstram que existe diferença estatística ( $p=0,019$ ;  $Z=-2,339$ ) nos pesos dos gatos entre o momento do diagnóstico de hipertireoidismo e o final do estudo, ou seja, o peso corporal revelou um aumento significativo entre os dois momentos. No entanto, nem todos os gatos apresentaram aumento de peso no decorrer do estudo. Dos 15 gatos que revelaram ter um peso corporal abaixo do registado no primeiro momento, 3 deles apresentaram outras doenças como carcinoma mamário, doença renal crónica e doença cardíaca, o que pode justificar a perda de peso nestes casos. Nos restantes, a perda de peso pode ser justificada pela falha na administração da medicação em casa, em dois gatos, e na falta de comparência dos tutores às consultas de controlo da doença, num gato. Outra justificação possível para a perda de peso nestes gatos pode ser o facto de ainda estar a decorrer um processo de ajuste de dose para melhor controlo da doença.

A presença de doenças não tiroideias concomitantes observou-se em cerca de 58% dos casos, valor que se mostrou ser superior aos 34,5% descritos por Gójska-Zygner *et al.* (2014). A ocorrência de outras doenças para além do hipertireoidismo é de esperar, tendo em conta a faixa etária em que se encontram os animais, tal como refere Peterson (2006).

Cerca de 30% dos gatos incluídos neste estudo morreram até à conclusão do mesmo. As causas de morte mais observadas nesta amostra foram doença renal crónica e neoplasias, entre elas linfoma, massas no tórax e metástases pulmonares de carcinoma mamário. Estes dados vão ao encontro do que descrevem Carney *et al.* (2016) e Slater *et al.* (2001). Posto isto, seria de esperar que os gatos que apresentaram doenças não relacionadas com a tireóide simultaneamente com hipertireoidismo apresentaram probabilidades de sobrevivência mais

baixas comparativamente a gatos sem doenças concomitantes, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0,017$ ). Observando os intervalos horizontais da curva de sobrevivência, percebemos que os gatos hipertiroídeos sem doenças concomitantes apresentam intervalos até ao evento (morte) mais longos comparativamente aos gatos com outras doenças e, tendo em conta os intervalos verticais da curva, percebemos que o grupo dos gatos com doenças concomitantes apresentou maior número de ocorrência de eventos do que o grupo de gatos hipertiroídeos sem outras doenças.

A crise tirotóxica ou deterioração do estado geral foram apontadas como a causa de morte em três gatos. Tal como refere Ward (2007), a crise tirotóxica está bem descrita em medicina humana, ao contrário do que acontece em medicina veterinária. Esta síndrome diz respeito a uma exacerbação dos sinais clínicos do hipertiroidismo devido a várias causas, entre elas stress ou causas não tiroideias (Sarlis & Gourgiotis, 2003; Ward, 2007), que podem culminar na morte do animal. Provavelmente, nestes casos, a idade avançada de um dos gatos (18 anos) e a presença de hipertensão, dilatação das câmaras cardíacas e pancreatite crónica nos restantes levaram a uma deterioração do estado geral, tornando-se as causas mais plausíveis para a morte destes gatos. Para além disto, Peterson (2016) acredita que seja pouco provável que os felinos desenvolvam a crise tirotóxica tal e qual como são descritas em medicina humana.

#### 4. Conclusão

Neste estudo, o hipertireoidismo felino ocorreu em gatos com uma idade média de 14 anos, não tendo sido discriminado a prevalência de gênero para a ocorrência da doença. A maioria dos gatos eram domésticos de pelo curto, esterilizados, com um estilo de vida maioritariamente interior, desparasitados e vacinados e com uma alimentação à base de ração seca e alimento húmido.

No momento do diagnóstico, o vômito e a perda de peso foram os sinais clínicos identificados na maioria da amostra. Os parâmetros do hemograma alterados com maior frequência dizem respeito ao aumento do hematócrito e eritrocitose, bem como diminuição do volume corpuscular médio, e em termos bioquímicos verificou-se um aumento das enzimas hepáticas, nomeadamente, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina. A ureia e a creatinina foram os parâmetros renais com maiores alterações.

Após instituição da terapêutica farmacológica para controlo da doença, o estado eutiroides foi atingido, em média, ao final de 10 semanas de tratamento com uma dose diária de 2,5 mg de metimazol. As consultas de controlo da doença seguiram, regra geral, uma periodicidade de 4 semanas após diagnóstico, 3 meses após estabilização dos valores de T4 total e a cada 6 meses a partir daí.

O tratamento com recurso a tireoidectomia não foi uma opção para nenhum dos gatos. A terapêutica com iodo radioativo foi implementada em apenas um dos casos, assim como a dieta restrita em iodo.

O aumento de peso dos gatos após instituição do tratamento revelou um aumento significativo relativamente ao momento do diagnóstico da doença.

As doenças não tiroideias encontradas mais frequentemente neste grupo de estudo foram doença renal crónica, neoplasias e hipertensão sistémica. Gatos com doenças concomitantes apresentaram uma sobrevida menor comparativamente com gatos diagnosticados apenas com HTF.

## **5. Limitações ao estudo**

As principais dificuldades encontradas ao longo da realização deste estudo prendem-se, primeiramente, por este se tratar de um estudo retrospectivo. Pelo facto de não ter sido realizado um acompanhamento prospetivo dos gatos, mas sim uma pesquisa de dados clínicos com recurso ao historial clínico dos animais, muita da informação relevante e necessária para retirar conclusões neste estudo encontrava-se omissa das fichas clínicas. Este facto levou a que não tenha sido possível a realização de um estudo comparativo em termos de progressão da doença no que diz respeito aos resultados de análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas), assim como evolução da hipertensão sistémica. A falta de complacência dos tutores relativamente ao tratamento e comparência em consultas de controlo da doença também foi um ponto que limitou a recolha de dados.

Outra limitação encontrada neste estudo diz respeito à não utilização de um grupo de controlo com gatos saudáveis de modo a ser possível inferir se os gatos hipertiroídeos de determinada idade, género, raça e com determinados hábitos alimentares e modos de vida diferentes se encontravam mais ou menos predispostos a desenvolver a doença.

### III. Bibliografia

- Adams, W. H., Daniel, G. B. & Legendre, A. M. (1997). Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 61(1), 53-56
- Aldridge, C., Behrend, E. N., Martin, L. G., Refsal, K., Kemppainen, R. J., Lee, H. P. & Chciuk, K. (2015). Evaluation of thyroid-stimulating hormone, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in hyperthyroid cats receiving methimazole treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), 862-868
- Archer, F. J. & Taylor, S. M. (1996). Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 37(12), 735-739
- Baral, R. & Peterson, M. E. (2012). Thyroid gland disorders. In S. E. Little (Ed.). *The Cat: Clinical Medicine and Management* (pp. 571-592). Missouri: Elsevier Saunders
- Barber, P. J. & Elliott, J. (1996). Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 37(12), 575-582
- Becker, T., Graves, T., Kruger, J., Braselton, W., & Nachreiner, R. (2000). Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(3), 215-223
- Berent, A. C., Drobatz, K. J., Ziemer, L., Johnson, V. S. & Ward, C. R. (2007). Liver function in cats with hyperthyroidism before and after <sup>131</sup>I therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1217-1223
- Birchard, S. J. (2006). Thyroidectomy in the Cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 29-33
- Birchard, S. J., Peterson, M. E. & Jacobson, A. (1984). Surgical treatment of hyperthyroidism: results of 85 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 20, 705-709
- Boag, A. K., Neiger, R., Slater, L., Stevens, K. B., Haller, M. & Church, D. B. (2007). Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Veterinary Record*, 161, 711-715
- Bond, B. R., Fox, P. R., Peterson, M. E. & Skavaril R. V. (1988). Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192(11), 1546-1549
- Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Gerber, B., Luluha, P., Baumgartner, C., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R. & Reusch, C. E. (2009). Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T4 status in suspected hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(4), 286-292
- Bree, L., Gallagher, B. A., Shiel, R. E. & Mooney, C. T. (2018). Prevalence and risk factors for hyperthyroidism in Irish cats from the greater Dublin area. *Irish Veterinary Journal*, 71(1)
- Broome, M. R. (2006). Thyroid Scintigraphy in Hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 10-16

- Broussard, J. D., Peterson, M. E. & Fox, P. R. (1995). Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 and 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(3), 302-305
- Brown, S. A. (2016). Hypertension. In: International Renal Interest Society. Recuperado a 13 de março de 2019 em <http://iris-kidney.com/education/hypertension.htm>
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliott, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L., Snyder, P. & Stepien, R. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 542-558
- Carney, H. C., Ward, C. R., Bailey, S. J., Bruyette, D., Dennis, S., Ferguson, D., Hinc, A. & Rucinsky, A. R. (2016). 2016 AAFP Guidelines for the management of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(5), 400-416
- Chastain, C. B. (2004). The endocrine and metabolic systems. In J. D. Hoskins (Ed.). *Geriatrics & Gerontology of the Dog and Cat*. (2nd edition, pp. 271-302). Saunders: Elsevier
- Chun, R., Garrett, L. D., Sargeant, J., Sherman, A. & Hoskinson, J. J. (2002) Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(6), 587-591
- Crossley, V. J., Debnath, A., Chang, Y. M., Fowkes, R. C., Elliot, J. & Syme, H. M. (2017). Breed, Coat Color, and Hair Length as Risk Factors for Hyperthyroidism in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1028-1034
- Daminet, S., Kooistra, H. S., Fracassi, F., Graham, P. A., Hibbert, A., Lloret, A., Mooney, C. T., Neiger, R., Rosenberg, D., Syme, H. M., Villard, I. & Williams, G. (2014). Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *Journal of Small Animal Practice*, 55(1), 4-13
- Dickie, A. (2006). Imaging of the neck. In P. Mannion (Ed.). *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice* (pp. 227-250). Oxford: Blackwell Science Ltd
- Edinboro, C. H., Pearce, E. N., Pino, S. & Braverman, L. E. (2013). Iodine concentration in commercial cat foods from three regions of the USA, 2008-2009. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(8), 717-724
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C. & Glickman, L. T. (2004a). Review of iodine recommendations for commercial cat foods and potential impacts of proposed changes. *Advanced Veterinary Medical Imaging*, 14, 722
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C. & Glickman, L. T. (2010). Feline hyperthyroidism: potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, 672-679
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L. & Glickman, L. T. (2004b). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(6), 879-886
- Faria, V. P., Corgozinho, K. B., Moreita, L., Ferreira, A. M. & Souza, H. J. (2013). Avaliação do perfil clínico e laboratorial de gatos hipertireoideus com ou sem o lobo tireoidiano aumentado à palpação cervical. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(1), 80-85

- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2000). Hipertiroidismo en Gatos (tirotoxicosis). Em E. C. Feldman e R. W. Nelson, *Endocrinología y reproducción en perros y gatos*. (2ª ed., pp129-181). México: McGraw-Hill Interamericana
- Ferreira, R. O. R. (2014). Prevalência e fatores de risco de hipertiroidismo felino em 80 gatos da região da grande Lisboa. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
- Fischetti, A. J., Drost, W. T., DiBartola, S. P., Chew, D. J., Schenck, P. A. & Meadows, C. (2005) Effects of methimazole on thyroid gland uptake of 99mTc-pertechnetate in 19 hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(3), 267-272
- Fossum, T. W. & Caplan, E. R. (2013). Surgery of the thyroid and parathyroid glands. In T. W. Fossum (Ed.). *Small Animal Surgery* (4th ed., pp. 668-684). Riverport Lane: Saunders Elsevier
- Foster, D. J., Thoday, K. L., Arthur, J. R., Nicol, F., Beatty, J. A., Svendsen, C. K., Labuc, R., McConnell, M., Sharp, M., Thomas, J. B. & Beckett, G. J. (2001). Selenium status of cats in four regions of the world and comparison with reported incidence of hyperthyroidism in cats in those regions. *American Journal of Veterinary Research*, 62(6), 934-937
- Frénais, R., Rosenberg, D., Burgaud S. & Horspool, L. J. (2009). Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 50(10), 510-515
- Gójska-Zygner, O., Lechowski, R. & Zygnier, W. (2014). Prevalence of feline hyperthyroidism in mature cats in an urban population in Warsaw. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 58(2), 267-271
- Gough, A. & Murphy, K. (2015). *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine* (2<sup>nd</sup> edition). Oxford: Blackwell Publishing Ltd
- Graves, T. K. (2017). Feline Hyperthyroidism. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman & E. Côté (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (8th ed., pp. 1747-1757). Canada: Elsevier
- Greco, D. & Stabenfeldt, G. H. (2004). Glândulas endócrinas e suas funções. Em J. G. Cunninham (Ed.). *Tratado de Fisiologia Veterinária*. (3ª edição, pp. 350-381). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan
- Greco, D. & Stabenfeldt, G. H. (2012). Endocrine glands and their function. In: B. G. Klein (Ed.). *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. (5<sup>th</sup> edition, pp. 374-407). Missouri: Elsevier Saunders
- Gunn-Moore, D. (2005). Feline endocrinopathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Clinics*, 35, 171-210. Acedido em Nov. 15, 2018 em <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.09.002>
- Hammarling, L., Gustavsson, H., Svensson, K. & Oskarsson, A. (2000). Migration of bisphenol-A diglycidyl ether (BADGE) and its reaction products in canned foods. *Food Additives & Contaminants*, 17(11), 937-943.
- Henik, R. A., Stepien, R. L., Wenholz, L. J. & Dolson, M. K. (2008). Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(6), 577-582



- Higgs, P., Murray, J. K. & Hibbert, A. (2014). Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(10), 788-795
- Hoenig, M. (2012) Hyperthyroidism and diabetes mellitus. In S. E. Little (Ed.). *The Cat: clinical medicine and management* (pp. 1101-1103). Missouri: Elsevier Saunders
- Hoffmann, G., Marks, S., Taboada, J., Hosgood, G. & Wolfsheimer, K. (2003). Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5(2), 77-82
- Horspool, L. J. I. & Dias, N. R. (2014). Prevalence of hyperthyroidism in Portuguese cats. *Research Communications of the 24th ECVIM-CA Congress Rheingoldhalle, Mainz, Germany, 4-6 September 2014*, 29, p. 158. *Journal of Veterinary Internal Medicine*
- Hui, T. Y., Bruyette, D. S., Moore, G. E. & Scott-Moncrieff, J. C. (2015). Effect of Feeding an Iodine-Restricted Diet in Cats with Spontaneous Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1063-1068
- International Renal Interest Society (2016). IRIS staging of CKD (modified 2017). In: International Renal Interest Society. Recuperado a 19 de Março de 2019 em [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_2017\\_Staging\\_of\\_CKD\\_09May18.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf)
- Jepson, R. E., Elliott, J., Brodbelt, D. & Syme, H. M. (2007). Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 402-409
- Johnson, L. A., Ford, H. C., Tarttelin, M. F. & Feek, C. M. (1992). Iodine content of commercially-prepared cat foods. *New Zealand Veterinary Journal*, 40(1), 18-20
- Junqueira, L. C. & Carneiro, J. (2017). Glândulas Endócrinas. Em: L. C. Junqueira & J. Carneiro (Eds.). *Histologia Básica: Texto e Atlas*. (13ª edição, pp. 399-423). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan
- Kass, P. H., Peterson, M. E., Levy, J., James, K., Becker, D. V. & Cowgill, L. D. (1999). Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(4), 323-329.
- Kohler, I., Ballhausen, B. D., Stockhaus, C., Hartmann, K. & Wehner, A. (2016). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population on South Germany. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, 44(3), 149-157
- Leal, R. O. (2018). Hipertiroidismo: o que há de novo? *III Congresso Medicina Felina - GIEFEL/APMVEAC*. 20-21 outubro 2018 Lisboa, Portugal: Associação Portuguesa de Médicos Veterinários Especialistas em Animais de Companhia
- Lucy, J. M., Peterson, M. E., Randolph, J. F., Scrivani, P. V., Rishniw, M., Davignon, D. L., Thompson, M. S. & Scarlett, J. M. (2017). Efficacy of low-dose (2 millicurie) versus standard-dose (4 millicurie) radioiodine treatment for cats with mild-to-moderate hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 326-334
- Maroco, J. (2003a). Testes Não Paramétricos. Em J. Maroco: *Análise Estatística com utilização do SPSS* (1ª Ed, pp. 167 - 195). Lisboa: Edições Sílabo.
- Maroco, J. (2003b). Testes Paramétricos para Comparar Populações a partir de Amostras Independentes. Em J. Maroco: *Análise Estatística com utilização do SPSS* (1ª Ed, pp. 109 - 166). Lisboa: Edições Sílabo.

- Martin, K. M., Rossing, M. A., Ryland, L. M., DiGiacomo, R. F. & Freitag, W. A. (2000). Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(6), 853-856
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R. E. & Erb, H. N. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(2), 124-132
- McLean, J. L., Lobetti, R. G. & Schoeman, J. P. (2014). Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. *Journal of the South African Veterinary Association*, 85(1), 1-6
- McLean, J. L., Lobetti, R. G., Mooney, C. T., Thompson, P. N. & Schoeman, J. P. (2017). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in South Africa. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(10), 1103-1109
- Mensching, D. A., Slater, M., Scott, J. W., Ferguson, D. C. & Beasley, V. R. (2012). *The Feline Thyroid Gland: A Model for Endocrine Disruption by Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs)?* *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 75(4), 201-212
- Merryman, J. I., Buckles, E. L., Bowers, G. & Nielsen, N. R. (1999). Overexpression of c-Ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 Cases. *Veterinary Pathology*, 36(2), 117-124
- Miller, M. L., Peterson, M. E., Randolph, J. F., Broome, M. R., Norsworthy, G. D. & Rishniw, M. (2017). Thyroid cysts in cats: a retrospective study of 40 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 723-729
- Milner, R. J., Channell, C. D., Levy, J. K. & Schaer, M. (2006). Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(4), 559-563
- Mooney, C. T. (2002). Pathogenesis of Feline Hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(3), 167-169
- Mooney, C. T. (2010). Hyperthyroidism. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (7th ed., Vol. 2, pp. 1761-1764). Canada: Saunders
- Mooney, C. T. & Peterson, M. E. (2004). Feline Hyperthyroidism. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. (3rd edition, pp. 95-111). Gloucester, United Kingdom: BSAVA
- Mooney, C. T. & Peterson, M. E. (2012). Feline Hyperthyroidism. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4th ed., pp. 92-110). Gloucester, United Kingdom: BSAVA
- Mooney, C. T., Thoday, K. L. & Doxey, D. L. (1992). Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 33(5), 228-235
- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., Kuzuya, H. & Nakao, K. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5185-5190

- Morrow, L. D, Adams, V. J. & Elliott, J. (2009). Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence and predictors of its development [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 699
- Naan, E. C., Kirpensteijn, J., Kooistra, H. S. & Peeters, M. E. (2006). Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Surgery*, 35(3), 287-293
- Namba, S., Matsubara, N., Ishikawa, M., Arase, Y., Doi, A., Kujiraoka, M., Befu, M. & Isaka, M. (2014). Clinical and laboratory features of 48 feline hyperthyroidism cases in Japan. *Veterinary Science Development*, 4(1), 5-7
- Neelis, D. A., Mattoon, J. S. & Nyland, T. G. (2014). Neck. In: J. S. Mattoon & T. G. Nyland (Eds.). *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (3rd edition, pp. 155-187). Missouri: Elsevier Saunders
- Nelson, R. W. (2013). Disorders of the Thyroid Gland. In: R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.). *Small Animal Internal Medicine* (5th ed, pp. 740- 776). Riverport Lane: Sauders Elsevier
- Nemzek, J., Kruger, J., Walshaw, R. & Hauptman, J. (1994). Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 205 (1), 65-68
- Nieckarz, J. & Daniel, G. (2001). The effect of methimazole on thyroid uptake of pertechnetate and radioiodine in normal cats. *Veterinary radiology and ultrasound*, 42 (5), 448-457
- Norsworthy, G., Adams, V., McElhaney, M. & Milios, J. (2002). Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(3), 139-143
- Nunes, C. A. (2017). *Clínica de animais de companhia*. Relatório de estágio de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Évora: Escola de Ciência e Tecnologia da Universidade de Évora.
- Olczak, J., Jones, B. R., Pfeiffer, D. U., Squires, R. A., Morris, R. S. & Markwell, P. J. (2005). Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 53(1), 53-58
- Oliveira, D. C., Borlini, D. C., Santos, W. G., Monteiro, J., Costa, L., Filho, S. M., Sobrinho, A. & Costa, F. S. (2010). Ecocardiografia de gatos com tirotoxicose induzida. *Ciência Rural*, 40(4), 894-899
- O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C. & Brodbelt, D. C. (2014). Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *The Veterinary Journal*, 202(2), 286-291
- Padgett, S. (2002). Feline thyroid surgery. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32(4), 851–859
- Paetau-Robinson, I., Melendez, L. D., Forrester, S. D., Armbrust, L. J., Refsal, K. R. & Burris, P. A. (2017). Comparison of health parameters in normal cats fed limited iodine prescription food vs a conventional diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(2), 142-148
- Pariaut, R. (2011). Heart. In F. Barr & L. Gaschen (Eds.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography* (pp. 37-71). Gloucester, United Kingdom: BSAVA

- Peterson, M. E. (2006). Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 2-9
- Peterson, M. E. (2012). Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), 804-818
- Peterson, M. E. (2013). More Than Just T4. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(9), 765-777
- Peterson, M. E. (2016). Thyroid storm: does this syndrome really exist in cats? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, 936-938
- Peterson, M. E. & Becker, D. V. (1995). Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(11), 1422-8
- Peterson, M. E. & Broome, M. R. (2012). Hyperthyroid cats on long-term medical treatment show a progressive increase in the prevalence of large thyroid tumors, intrathoracic thyroid masses, and suspected thyroid carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1523
- Peterson, M. E. & Broome, M. R. (2014). Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 56(1), 84-95
- Peterson, M. E., Broome, M. R. & Rishniw, M. (2015a). Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), 92-103
- Peterson, M. E. & Ward, C. R. (2007). Etiopathologic Findings of Hyperthyroidism in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 633-645
- Peterson, M. E., Castellano, C. A. & Rishniw, M. (2016). Evaluation of body weight, body condition, and muscle condition in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1780-1789
- Peterson, M. E., Graves, T. K. & Cavanagh, I. (1987). Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1(3), 142-6
- Peterson, M. E., Guterl, J. N., Nichols, R. & Rishniw, M. (2015b). Evaluation of serum thyroid-stimulating hormone concentration as a diagnostic test for hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1327-1334
- Peterson, M. E., Johnson, G. F. & Andrews, L. K. (1979). Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *Scientific Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine*, Seattle, Washington, EUA, p. 108
- Peterson, M. E., Kintzer, P. P., Cavanagh, P. G., Fox, P. R., Ferguson, D. C., Johnson, G. F. & Becker, D. V. (1983). Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(1), 103-10
- Peterson, M. E., Kintzer, P. P. & Hurvitz, A. I. (1988). Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2(3), 150-157

- Peterson, M. E., Melián, C. & Nichols, R. (2001). Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), 529-36
- Peterson, M. E., Varela, F. V., Rishniw, M. & Polzin, D. J. (2018). Evaluation of serum symmetric dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32, 295-304
- Pittari, J., Rodan, I., Beekman, G., Gunn-Moore, D., Polzin, D., Taboada, J., Tuzio, H. & Zoran, D. (2009). American Association of Feline Practitioners: senior care guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 763-778
- Rand, S., Kinnaird, E., Baglioni, A., Blackshaw, J. & Priest, J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of veterinary internal medicine*, 16 (2), 123-132
- Ranz, D., Tetric, M., Opitz, B., Kienzle, E. & Rambeck, W. A. (2002). Estimation of iodine status in cats. *The Journal of Nutrition*, 132(6), 1751S-1753S
- Reusch, C. & Tomsa, K. (1999). Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215 (9), 1297-1300
- Reusch, C. E., Schellenberg, S. & Wenger, M. (2010). Endocrine hypertension in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 335-352
- Rich, J. T., Neely, J. G., Paniello, R. C., Voelker, C. C. J., Nussenbaum, B. & Wang, E. W. (2010). A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 143(3), 331–336
- Richards, J. R., Rodan, I., Beekman, G. K., Carlson, M. E., Graves, T. K., Kent, E. M., Landsberg, G. M., Pittari, J. M. & Wolf, A. M. (2005). American Association of Feline Practitioners/Academy of Feline Medicine Panel Report on Feline Senior Care. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(1), 3–32
- Rishniw, H. (2012). Cardiovascular diseases. In S. E. Little (Ed.). *The Cat: Clinical Medicine and Management* (pp. 300-328). Missouri: Elsevier Saunders
- Robertson, J. (2017). *A Practical Approach to Using the IRIS CKD Guidelines and the IDEXX SDMA®: Test in Everyday Practice*. Hill's Global Symposium 2017
- Robertson, S., Gogolski, S. M., Pascoe, P., Shafford, H. L., Sager, J. & Griffenhagen, G. M. (2018). AAFP Feline Anesthesia Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20, 602-634
- Rodan, I. & Sparks, A. H. (2012). Preventive health care for cats. In S. E. Little (Ed.). *The Cat: Clinical Medicine and Management* (pp. 151-180). Missouri: Elsevier Saunders
- Sabatino, B., Rohrbach, B., Armstrong, P. & Kirk, C. (2013). Amino acid, iodine, selenium and coatcolor status among hyperthyroid Siamese and age-matched control cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 27 (5), 1049-1055
- Sarlis, N. J. & Gourgiotis, L. (2003) Thyroid emergencies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 4(2), 129–36

- Scarlett, J. M., Moise, N. S. & Rayl, J. (1988). Feline hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine*, 6(4), 295–309
- Scott-Moncrieff, J. (2010). Hypothyroidism. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (7<sup>th</sup> ed., Vol. 2, pp. 1751-1761). Canada: Saunders
- Scott-Moncrieff, J. (2015a). Feline Hyperthyroidism. In E. Feldman, R. Nelson, C. Reusch, J. Scott-Moncrieff & E. Behrend (Eds.). *Canine & Feline Endocrinology* (4<sup>th</sup> edition, pp. 136-195). Missouri: Elsevier Saunders
- Scott-Moncrieff, J. (2015b). Hypothyroidism. In E. Feldman, R. Nelson, C. Reusch, J. Scott-Moncrieff & E. Behrend (Eds.). *Canine & Feline Endocrinology* (4<sup>th</sup> edition, pp 77-135). Missouri: Elsevier Saunders
- Slater, M. R., Geller, S. & Rogers, K. (2001). Long-term health and predictors of survival for hyperthyroid cats treated with iodine 131. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15:47-51
- Stephens, M. J., O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C. & Brodbelt, D. C. (2014). Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. *Veterinary Record*, 175(18), 458
- Stock, E., Daminet, S., Paepe, D., Buresova, E., Vandermeulen, E., Smets, P., Duchateau, L., Saunders, J. H. & Vanderperren, K. (2017). Evaluation of renal perfusion in hyperthyroid cats before and after radioiodine treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), 1658-1663
- Syme, H. M. (2007). Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 723–743
- Taylor, S. S., Sparkes, A. H., Briscoe, K., Carter, J., Sala, S. C., Jepson, R. E., Reynolds, B. S. & Scansen, B. A. (2017). ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(3), 288-303
- Tissier, R., Perrot, S. & Enriquez, B. (2005). Amlodipine: One of the main anti-hypertensive drugs in veterinary therapeutics. *Journal of Veterinary Cardiology*, 7(1), 53-58
- Trepanier, L. A. (2006). Medical Management of Hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 22-28
- Trepanier, L. A., Hoffman, S. B., Kroll, M., Rodan, I. & Challoner, L. (2003). Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(7), 954-958
- Van der Kooij, M., Bečvářová, I., Meyer, H. P., Teske, E. & Kooistra, H. S. (2013). Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(6), 491–498
- Van Hoek, I. & Daminet, S. (2009). Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: A review. *General and Comparative Endocrinology*, 160(3), 205-215

- Van Hoek, I., Hesta, M. & Biourge, V. (2014). A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(10), 837-847
- Van Hoek, I., Lefebvre, H. P., Peremans, K., Meyer, E., Croubels, S., Vandermeulen, E., Kooistra, H., Saunders, J. H., Binst, D. & Daminet, S. (2009). Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radiiodine. *Domestic Animal Endocrinology*, 36, 45-56
- Vaske, H. H., Schermerhorn, T. & Grauer, G. F. (2016). Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: A review. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), 55-59
- Vaske, H., Schermerhorn, T., Armbrust, L. & Grauer, G. (2014). Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives. *Veterinary medicine: research and report*, 5, 85-96
- Vogt, A. H., Rodan, I., Brown, M., Brown, S., Buffington, C. A., Forman, M. J., Neilson, J. & Sparks, A. (2010). AAEP-AAHA Feline Life Stage Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(1), 43-54
- Volckaert, V., Vandermeulen, E., Daminet, S., Saunders, J. & Peremans, K. (2016). Hyperthyroidism in cats. Part I: Anatomy, physiology, pathophysiology, diagnosis and imaging. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 85, 255-264
- Wakeling, J. (2010). Use of thyroid stimulating hormone (TSH) in cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 51, 33-34
- Wakeling, J., Elliott, J. & Syme, H. (2011). Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), 1057-1065
- Wakeling, J., Everard, A., Brodbelt, D., Elliott, J. & Syme, H. (2009). Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 50(8), 406-414
- Wakeling, J., Moore, K., Elliott, J. & Syme, H. (2008). Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *Journal of Small Animal Practice*, 49(6), 287-294
- Walter, K. M., Lin, Y., Kass, P. H. & Puschner, B. (2017). Association of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) with hyperthyroidism in domestic felines, sentinels for thyroid hormone disruption. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 120
- Ward, C. R. (2007). Feline thyroid storm. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 745-754
- Watson, N., Murray, J. K., Fonfara, S. & Hibbert, A. (2018). Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(12), 1130-1137
- Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2010a). Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1086-92
- Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2012). Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: association with development of azotaemia and survival time. *Journal of Small Animal Practice*, 53(10), 561-571

- Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. (2014). Effect on renal function of restoration of euthyroidism in hyperthyroid cats with iatrogenic hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(4), 1251-1255
- Williams, T. L., Elliott, J., Berry, J. & Syme, H. M. (2013). Investigation of the pathophysiological mechanism for altered calcium homeostasis in hyperthyroid cats. *Journal of Small Animal Practice*, 54(7), 367-373
- Williams, T. L., Peak, K.J., Brodbelt, D., Elliott, J. & Syme, H. M. (2010b). Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), 863-9



#### IV. Anexos

##### Anexo 1 – Diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo felino

**Tabela 2:** Diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo e respectivos sinais clínicos (segundo Scott-Moncrieff, 2015a)

Diagnósticos diferenciais	Sinais clínicos
<u>Doenças endócrinas não tiróideias</u>	
Diabetes mellitus	Poliúria/Polidipsia, polifagia, perda de peso
Diabetes insipidus	Poliúria/Polidipsia, polifagia, perda de peso moderada
Hiperadrenocorticism	Poliúria/Polidipsia, polifagia, perda de peso
Acromegália	Poliúria/Polidipsia, polifagia
Doença renal	Poliúria/Polidipsia, anorexia, perda de peso, BUN elevada
<u>Doença cardíaca</u>	
Cardiomiopatia hipertrófica	Dispneia, perda de peso, taquicardia, sopro cardíaco, arritmia
Cardiomiopatia congestiva	
Arritmia idiopática	
<u>Doença gastrointestinal</u>	
Insuficiência pancreática exócrina (IPE)	Polifagia, perda de peso, fezes volumosas e mal cheirosas
Doença inflamatória intestinal (IBD)	
Neoplasia (inclui linfossarcoma)	Diarreia, vômito, perda de peso crônica, anorexia
<u>Hepatopatia</u>	
Inflamação	Aumento das enzimas hepáticas
Neoplasia	
Doença pulmonar	Dispneia

**Legenda:** BUN – Ureia

## Anexo 2 – Risco de lesão em órgãos alvo secundária ao aumento da pressão arterial sistólica em cães e gatos

**Tabela 3:** Classificação da pressão arterial (em mmHg) em cães e gatos, baseada no risco futuro de lesão em órgãos alvo (TOD\*) (segundo Brown *et al.*, 2007; Brown, 2016)

Categoria do risco	Pressão arterial sistólica	Estadio do paciente	Pressão arterial diastólica	Risco de lesão em órgãos alvo (TOD)
I	<140	Normotenso	<95	Mínimo
II	140-159	Pré-hipertenso	95-99	Médio
III	160-179	Hipertenso	100-119	Moderado
IV	≥ 180	Hipertenso grave	≥ 120	Grave

\*TOD – target organ damage

## Anexo 3 – Estadiamento da doença renal crônica segundo a IRIS (International Renal Interest Society)

**Figura 5:** Estadiamento da doença renal crônica (retirado de Robertson, 2017)

		Stage 1 No azotemia	Stage 2 Mild	Stage 3 Moderate	Stage 4 Severe
<b>Creatinine</b> in mg/dL					
Stage based on stable creatinine	Canine	<1.4	1.4–2.0	2.1–5.0	>5.0
	Feline	<1.6	1.6–2.8	2.9–5.0	>5.0
<b>SDMA</b> in µg/dL					
		>14	>14	Moderately increased	Markedly increased
			≥ 25		
				≥ 45	
<b>UPC ratio</b>					
Substage based on proteinuria	Canine	Nonproteinuric <0.2	Borderline proteinuric 0.2–0.5	Proteinuric >0.5	
	Feline	Nonproteinuric <0.2	Borderline proteinuric 0.2–0.4	Proteinuric >0.4	
<b>Systolic blood pressure</b> in mm Hg					
Substage based on blood pressure		Normotensive <150	Borderline hypertensive 150–159	Hypertensive 160–179	Severely hypertensive ≥180

SDMA – IDEXX SDMA™ Test  
See [iris-kidney.com](http://iris-kidney.com) for more detailed staging, therapeutic, and management guidelines.

## Anexo 4 – Faixas etárias dos felinos segundo a AAFP-AAHA – Feline Life Stage Guidelines

**Figura 6:** Faixa etária dos felinos segundo a AAFP-AAHA – Feline Life Stage Guidelines (retirado de Vogt *et al.*, 2010)

	Life stage	Age of cat	Human equivalent
 Tigger 3 months old	Kitten birth to 6 months	0 – 1 month	0 – 1 year
		2 – 3 months	2 – 4 years
		4 months	6 – 8 years
		6 months	10 years
 Sugar 13 months old	Junior 7 months to 2 years	7 months	12 years
		12 months	15 years
		18 months	21 years
		2 years	24 years
 Rosie 3 years old	Prime 3 years to 6 years	3	28
		4	32
		5	36
		6	40
 Nemo 8 years old	Mature 7 years to 10 years	7	44
		8	48
		9	52
		10	56
 George 13 years old	Senior 11 years to 14 years	11	60
		12	64
		13	68
		14	72
 Chinarose 16 years old	Geriatric 15 years+	15	76
		16	80
		17	84
		18	88
		19	92
		20	96
		21	100
		22	104
		23	108
		24	112
		25	116

## Anexo 5 – Intervalos de valores de Pressão Arterial Sistólica

**Tabela 13:** Intervalo de valores de PAS e respectivo número de gatos para cada intervalo

Intervalos de valores de PAS (mmHg)	N
[160 – 169]	4
[170 – 179]	4
≥ 180	6
<b>Total</b>	<b>14</b>

**Legenda:** PAS – Pressão arterial sistólica

## Anexo 6 – Doses de fármacos antitiroideus instituídas e respectivas frequências de administração para controlo da doença

**Tabela 14:** Doses iniciais de metimazol e respectivas frequências de administração

Dose inicial de metimazol (Felimazol)	N	%
1,25 mg BID	2	3,6
1,25 mg SID	2	3,6
2,5 mg BID	21	37,5
2,5 mg SID	27	48,2
3,75 mg SID	2	3,6
5 mg SID	1	1,8
7,5 mg BID	1	1,8
Total	56	100,0

**Legenda:** BID – duas vezes por dia; SID – uma vez por dia

**Tabela 15:** Doses iniciais de metimazol em suspensão oral implementadas para tratamento de hipertiroidismo como primeira escolha, doses de metimazol em suspensão oral implementadas após início de tratamento com metimazol em comprimidos e respectivas frequências de administração.

Dose inicial de metimazol em suspensão oral (Apelka)	N	%
0,625 mg BID (0,125 ml)	1	16,7
1,25 mg BID (0,25 ml)	1	16,7
1,25 mg SID (0,25 ml)	2	33,3
2,5 mg SID (0,5 ml)	2	33,3
Total	6	100
Dose de metimazol em suspensão oral (Apelka) após metimazol em comprimidos (Felimazol)	N	%
1,25 mg BID (0,25 ml)	1	20
2,5 mg (0,5 ml) M + 1,25 mg N (0,25 ml)	1	20
2,5 mg BID (0,5 ml)	1	20
7,5 mg (1,5 ml) M + 7,5 mg N (1,5 ml)	1	20
7,5 mg BID (1,5 ml)	1	20
Total	5	100

**Legenda:** M – toma de manhã; N – toma à noite; BID – duas vezes por dia; SID – uma vez por dia

## Anexo 7 – Análise de Sobrevivência de Kaplan Meier

**Tabela 19:** Resultado do teste Log Rank

Comparações globais			
	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,657	1	,017
Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de presença de doenças concomitantes			